



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARIA HELENA DE VASCONCELOS BARBOSA
BARROS LEITE**

SAÚDE REPRODUTIVA APÓS CANCRO DA MAMA
ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA ANA TERESA ALMEIDA SANTOS
DOUTORA MARIANA COSTA BRANDÃO DE MOURA RAMOS**

SETMBRO 2014

ÍNDICE

Resumo.....	3
Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Método.....	11
3. Impacto do tratamento do cancro da mama na fertilidade.....	12
3.1. Terapêuticas antineoplásicas e fertilidade.....	13
3.2. Avaliação da função ovárica.....	18
4. Estratégias de preservação da fertilidade.....	22
4.1. Criopreservação de embriões.....	22
4.2. Criopreservação de ovócitos.....	24
4.3. Criopreservação de tecido ovárico.....	24
4.4. Supressão do ovário com análogos Gn-RH.....	27
4.5. Referenciação e orientação clínica.....	28
5. Gravidez, amamentação e contraceção após cancro da mama.....	32
5.1. Programação e vigilância da gravidez.....	32
5.2. Aleitamento materno.....	35
5.3. Métodos contracetivos.....	36
6. Função sexual após cancro da mama.....	38
6.1. Impacto do tratamento antineoplásico na função sexual.....	40
6.2. Abordagem terapêutica das disfunções sexuais.....	43
7. Discussão.....	49
8. Conclusão.....	53
Bibliografia.....	56

RESUMO

INTRODUÇÃO: O cancro da mama constitui a neoplasia maligna mais frequente nas mulheres em idade reprodutiva. Nas últimas décadas tem-se registado um aumento da sobrevivência das mulheres com cancro da mama, pelo que as intervenções que visam a melhoria da saúde reprodutiva e da qualidade de vida assumem atualmente um interesse relevante. O risco de falência ovárica prematura (FOP) e consequente compromisso da fertilidade, resultante da terapêutica sistémica adjuvante do cancro da mama, constitui um dos efeitos mais deletérios na mulher em idade reprodutiva. Neste âmbito as técnicas de preservação da fertilidade atualmente disponíveis, que incluem a criopreservação de embriões, a criopreservação de ovócitos e a criopreservação de tecido ovárico, permitem minorar esse impacto. A terapêutica com análogos da *gonadotrophin releasing hormone* (Gn-RH) pode estar associada a um efeito benéfico na preservação da função ovárica, mas as suas indicações mantêm-se controversas.

OBJETIVO: Este estudo tem como objetivo rever os efeitos do tratamento do cancro da mama na saúde reprodutiva e as intervenções disponíveis para reduzir o seu impacto.

MÉTODOS: Efetuou-se uma revisão abrangente da literatura. A pesquisa focalizou-se na avaliação do impacto do tratamento antineoplásico a nível da função reprodutiva e sexual. As controvérsias e a abordagem atual relativamente à preservação da fertilidade, à vigilância da gravidez, aleitamento materno e disfunção sexual em mulheres em idade reprodutiva com antecedentes de cancro da mama são realçadas.

RESULTADOS: A quimioterapia realizada nas doentes com cancro da mama tem um impacto negativo sobre a fertilidade. Atualmente existem várias intervenções para preservar a fertilidade e os oncologistas devem orientar as doentes para os serviços de reprodução logo após o diagnóstico. As opções existentes neste âmbito podem aumentar a probabilidade de uma

futura gravidez, apesar da eficácia de algumas intervenções, nomeadamente a administração de análogos Gn-RH, não estar ainda esclarecida. No que concerne à gravidez após cancro da mama, a evidência não revela um impacto negativo a nível da sobrevivência. Relativamente ao aleitamento materno, os estudos efetuados referem que é seguro para as crianças e não tem efeitos nocivos no prognóstico das mulheres com antecedentes de cancro da mama. A abordagem multimodal da disfunção sexual, com especial incidência no tratamento farmacológico e na terapia sexual revela-se eficaz, constituindo uma mais valia na saúde reprodutiva destas mulheres.

CONCLUSÃO: O aumento das taxas de sobrevivência do cancro da mama tem levado a um empenho dos profissionais de saúde em alargar o alcance da sua responsabilidade, passando do simples tratamento da doença para uma perspectiva de atuação mais abrangente, que permita às mulheres restaurarem e manterem uma boa qualidade de vida. As decisões relativamente à preservação da fertilidade previamente ao tratamento citotóxico, bem como de gravidez e aleitamento materno após cancro, devem ser tomadas de acordo com uma concertação pluridisciplinar em oncologia e medicina da reprodução. Dada a prevalência das disfunções sexuais femininas após cancro da mama e o seu impacto no bem-estar pessoal é importante que os clínicos desenvolvam capacidades para as diagnosticar e proporcionar um acompanhamento dirigido.

São necessários estudos mais alargados, multicêntricos, randomizados e controlados, com critérios de avaliação metódicos, para se obterem respostas claras em relação às melhores estratégias a adotar na preservação da fertilidade pós-cancro, na vigilância da gravidez, na abordagem das disfunções sexuais e no aconselhamento contraceutivo.

PALAVRAS-CHAVE: cancro da mama / fertilidade / preservação da fertilidade/ gravidez / aleitamento materno /disfunção sexual.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer is the most common neoplastic disease in women at reproductive age. Survival from breast cancer has significantly been improved in the last decades, so that interventions aimed at improving reproductive health and life quality currently assume a relevant interest. Premature ovarian failure (POF) risk and consequent fertility impairment resulting from systemic adjuvant therapy for breast cancer is one of the most deleterious effects in women at reproductive age. In this context, assisted reproduction techniques currently available for fertility preservation, including embryo cryopreservation, oocyte cryopreservation and ovarian tissue cryopreservation, can minimize this impact. Therapy with gonadotrophin-releasing hormone analogues (GnRHa) may be associated with a beneficial effect, but its indications remain controversial.

OBJECTIVE: This study aims to review the effects of breast cancer treatment on reproductive health and available interventions to reduce its impact.

METHODS: A comprehensive literature review was done, which focused on assessing the impact of antineoplastic treatment on reproductive and sexual function. The controversies and current management of fertility preservation, pregnancy monitoring, breastfeeding and sexual dysfunction in reproductive aged women with a history of a breast cancer were highlighted.

RESULTS: Chemotherapy performed in patients with breast cancer has a negative impact on fertility. Currently, there are several interventions aimed to preserve fertility and that is why

oncologists should refer patients for Reproductive Medicine Departments soon after diagnosis. The options available may increase the likelihood of a future pregnancy, despite the effectiveness of some interventions, including the administration of GnRHa, is not yet clarified. In relation to pregnancy after breast cancer, the evidence does not reveal a negative impact on survival. Breastfeeding is safe for children and has no harmful effects on the cancer prognosis. A multimodal approach to sexual dysfunction with a focus on pharmacological treatment and sexual therapy proves to be effective, constituting an asset in the reproductive health of these women.

CONCLUSION: The increase in breast cancer survival rates has led to a commitment of health professionals to broaden the scope of their responsibility, from the simple treatment of the disease to a broader perspective of performance, allowing women to restore and maintain a good life quality. Decisions regarding fertility preservation prior to cytotoxic therapy, as well as pregnancy and breastfeeding after cancer should be taken according to a multidisciplinary consultation in Oncology and Reproductive Medicine. Given the prevalence of female sexual dysfunction after breast cancer and its impact on personal well-being it is important that clinicians develop skills to diagnose and provide an adequate monitoring.

Broader, multicenter, randomized and controlled trials are needed, with meticulous evaluation criteria to obtain clear answers regarding the best strategies to adopt in preserving post-cancer fertility, pregnancy surveillance, sexual dysfunction management and contraceptive counselling.

KEY-WORDS: breast cancer / fertility / fertility preservation / pregnancy / breastfeeding / sexual dysfunction.

ABREVIATURAS

AMH - Hormona Anti-Mülleriana

ASCO - *American Society of Clinical Oncology*

FAC - 5-fluoruracilo, doxorrubicina, ciclofosfamida

FEC - 5-fluoruracilo, epirrubicina, ciclofosfamida

FIV - *Fertilização in Vitro*

FOP - Falência Ovárica Prematura

FSH - Hormona Folículo Estimulante

FSHr - Hormona Folículo Estimulante Recombinante

Gn-RH - Hormona Libertadora de Gonadotrofina

HER2 - Factor de Crescimento Epidérmico Humano 2

IA - Inibidores da Aromatase

ICSI - Intracytoplasmatic Sperm Injection

LH - Hormona Luteínica

LPCC - Liga Portuguesa Contra o Cancro

Ki-67- proteína Ki-67

p53 - proteína de peso molecular 53 KDa

TNM- (T) Tumor; (N) Nódulo linfático; (M) Metástase

USA - Estados Unidos da América

INTRODUÇÃO

O cancro da mama constitui a doença neoplásica maligna mais frequente e a principal causa de morte por cancro entre as mulheres. Estima-se que afeta 1 em 8 mulheres nos países ocidentais.¹ Aproximadamente 2% dos cancros da mama ocorrem entre os 20 e os 34 anos e 11% entre os 35 e os 44 anos.² O acréscimo da sua incidência na pré-menopausa é preocupante, verificando-se um aumento de 4,6 para 5,7 por 100 000 entre os 15 e os 29 anos.³

Não obstante o aumento da incidência, observa-se uma queda nas taxas de mortalidade por cancro da mama, especialmente nos países desenvolvidos. A sobrevivência é cada vez maior devido ao facto do cancro ser detetado e tratado numa fase precoce. Nos USA cerca de 3 milhões de mulheres são sobreviventes de cancro da mama.² Consequentemente esta neoplasia é tendencialmente encarada como uma doença crónica, com compromisso da qualidade de vida e repercussões no bem-estar físico e psicológico. Em 30 a 40% das mulheres com cancro da mama surgem problemas psicológicos, que podem perdurar por longo tempo.⁴

Na mulher jovem o diagnóstico de cancro da mama é particularmente traumatizante, pois acarreta um potencial compromisso da fertilidade, associado à terapêutica antineoplásica gonadotóxica. Este é um aspeto relevante visto que a idade média da primeira gravidez tem aumentado e muitas mulheres por motivos pessoais, culturais, educacionais e profissionais ainda não concretizaram o seu projeto parental aquando do diagnóstico de cancro.⁵

O impacto negativo da terapêutica antineoplásica utilizada no cancro da mama a nível da fertilidade constitui atualmente uma interessante área de investigação, incidindo particularmente nos efeitos da quimioterapia e da hormonoterapia. Neste contexto, a implementação de intervenções com o propósito de contribuir para a melhoria da saúde reprodutiva assumem um valor incontornável na abordagem das mulheres jovens com cancro

da mama. Os avanços verificados no domínio das técnicas de reprodução assistida permitem proporcionar às doentes uma série de estratégias que visam a preservação da fertilidade. Estas integram a criopreservação de embriões, a criopreservação de ovócitos e a criopreservação e transplantação de tecido ovárico. Tendo em consideração o fator tempo como elemento primordial na eficácia da terapêutica antineoplásica, os potenciais benefícios e riscos de cada um dos procedimentos efetuados para preservar a fertilidade devem ser considerados numa base individual. Salienta-se a importância de uma informação esclarecedora e concisa sobre as estratégias de preservação da fertilidade para que a doente, perante a complexidade das opções disponíveis, possa decidir de forma adequada.

As implicações da gravidez, do aleitamento materno e da contraceção, nas mulheres com antecedentes de cancro da mama merecem especial atenção, atendendo à morbilidade e hormono-dependência desta neoplasia. De facto o risco de anomalias congénitas e de complicações obstétricas, associado à terapêutica antineoplásica e o potencial impacto negativo da gravidez no prognóstico da doente, constituem motivo de apreensão, quando se perspectiva uma gravidez após cancro da mama.⁶ À luz do conhecimento atual a gravidez e o aleitamento materno após cancro da mama não acarretam risco acrescido para a doente e não comprometem o seu prognóstico vital.

A prevalência das disfunções sexuais nas mulheres com antecedentes de cancro da mama é superior à descrita na população em geral. Kedde et al. verificaram que as disfunções sexuais ocorriam em 45% das mulheres que tinham completado o tratamento do cancro da mama e estavam particularmente associadas à menopausa prematura e à mastectomia.¹ O impacto negativo da cirurgia a nível da autoimagem e da qualidade de vida é mais acentuado na mulher jovem do que nas mulheres mais velhas.⁷

No presente estudo faz-se uma revisão sobre as repercussões do tratamento do cancro da mama na saúde reprodutiva e as estratégias de intervenção mais adequadas para minimizar este impacto.

MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi efetuada na Medline e ScienceDirect, utilizando os termos MeSH: *reproductive health and breast cancer, fertility and breast cancer, fertility preservation and breast cancer patients, pregnancy and breast cancer, breastfeeding and breast cancer, contraception and breast cancer, sexual function and breast cancer*. Selecionaram-se os artigos publicados entre 2000 e 2014, em língua inglesa e francesa, que se focavam na abordagem atual da saúde reprodutiva das mulheres com antecedentes de cancro da mama. Foram excluídos os artigos em que se verificou, mediante a leitura dos *abstracts*, que não se enquadravam no âmbito do estudo. Efetuou-se uma pesquisa adicional dos artigos considerados relevantes nas referências mencionadas. Salientaram-se os aspetos atuais e as controvérsias relativas à falência ovárica prematura, preservação da fertilidade, contraceção, gravidez, aleitamento materno e disfunções sexuais após cancro da mama.

3. IMPACTO DO TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA NA FERTILIDADE

O tratamento do cancro da mama integra várias modalidades, equacionadas em função de uma série de variáveis, relacionadas com as características biológicas do tumor, a idade e o estado geral da doente, bem como as suas preferências e ponderação dos riscos e benefícios. O diagnóstico histológico, o estadiamento do tumor segundo a classificação TNM e a expressão dos recetores hormonais (recetores de estrogénios e recetores de progesterona) e do recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) são elementos essenciais a ter em consideração na decisão dos protocolos terapêuticos.

O tratamento cirúrgico do cancro da mama engloba a mastectomia e a abordagem conservadora que consiste na tumorectomia. Estas intervenções podem ser associadas a linfadenectomia axilar. A mastectomia está indicada em doentes com fatores de risco de recorrência loco-regional, nomeadamente tumores de maiores dimensões, multicêntricos com componente intraductal extenso e invasão linfo-vascular extensa.² Nas mulheres jovens em que pode haver uma predisposição hereditária para o cancro da mama (portadoras da mutação *BRCA1* ou *BRCA2*) a mastectomia unilateral ou bilateral pode ser uma opção.²

A terapêutica adjuvante ao tratamento cirúrgico inclui a quimioterapia, a radioterapia, a hormonoterapia e a imunoterapia, cujas repercussões sobre a fertilidade dependem do tipo de terapêutica constatando-se que são particularmente acentuadas com a utilização da quimioterapia. De facto o impacto negativo da terapêutica do cancro da mama, a nível da fertilidade, ocorre por vários motivos: primeiro pelo efeito citotóxico da quimioterapia, segundo porque se aconselha às mulheres adiarem a gravidez por um prazo de dois anos, após terminarem o tratamento e terceiro porque se preconiza que a hormonoterapia se mantenha

durante cinco anos, após os quais a capacidade reprodutiva da mulher poderá estar potencialmente reduzida devido ao declínio da função ovárica relacionado com a idade.²

O efeito gonadotóxico está relacionado com a instituição da terapêutica adjuvante antineoplásica que é necessária na maioria dos casos, pelo facto do cancro da mama na mulher jovem, mesmo em fases precoces, ser tendencialmente mais agressivo e com pior prognóstico do que nas mulheres mais velhas.³ As mulheres jovens têm mais frequentemente tumores com recetores de estrogénios negativos, maior grau de indiferenciação, expressão elevada do *Ki-67* e *p53* e perfil imunohistoquímico *triplo* negativo [com recetores de estrogénios (RE) e recetores de progesterona (RP) e HER2 negativos].^{2,7,8} A quimioterapia é seguida de hormonoterapia, se os tumores tiverem recetores hormonais positivos. Estes regimes terapêuticos têm-se revelado eficazes visto que estudos de nível 1 de evidência demonstraram um aumento significativo em termos de sobrevivência livre de recidiva e de sobrevivência global.²

Contudo na mulher em idade reprodutiva os efeitos secundários das terapêuticas antineoplásicas são particularmente adversos pois acarretam, para além de alterações físicas e psicológicas, o compromisso da fertilidade.

3.1. Terapêuticas antineoplásicas e fertilidade

Quimioterapia

Os principais fatores de risco implicados na toxicidade ovárica associada à quimioterapia integram a idade da doente, o tipo de medicamento utilizado, a dose e a duração do tratamento.^{9,10}

Referem-se ainda outros fatores que podem influenciar o efeito citotóxico nomeadamente a existência de história prévia de infertilidade e a presença de patologia associada. A idade da doente constitui o fator primordial e à luz da literatura atual as elevadas taxas de amenorreia induzida pela quimioterapia ocorrem nos grupos de doentes com idade superior a 40 anos. Este facto pode ser explicado pelo declínio da quantidade de folículos ovários, que se acentua a partir dos 35-37 anos, idade em que o número de folículos é de 25000, bastante mais baixo do que os 300000 existentes na puberdade.¹¹

Verificou-se que a nas mulheres com idade superior a 40 anos a amenorreia induzida pela quimioterapia com ciclofosfamida e doxorubicina e ocorreu em 60% das doentes, enquanto que nas doentes com idade inferior a 40 anos sobreveio em 15%.¹² Do mesmo modo Swain et al. constataram que 24 meses depois de 4 ciclos de adriamicina e ciclofosfamida, seguidos de 4 ciclos de docetaxel, 44,3 % das mulheres com menos de 40 anos apresentavam ciclos menstruais. Estes ocorreram apenas em 10% das mulheres com idade compreendida entre os 40 e 50 anos e só em 3,2% nas que tinham uma idade superior a 50 anos.¹³

O efeito citotóxico depende igualmente do tipo de medicamento utilizado sendo os agentes alquilantes e em particular a ciclofosfamida o mais gonadotóxico. A utilização deste fármaco em regime de quimioterapia combinada [5-fluouracil, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC)] ou [5-fluouracil, doxorubicina e ciclofosamida(FAC)] administrada em seis ciclos, é justificado mesmo nas mulheres jovens com cancro da mama, pelo facto de estar associado a uma redução significativa da mortalidade e a uma melhoria comprovada da taxa de sobrevivência livre de doença.²

A administração isolada de antraciclinas (doxorubicina e epirrubicina) ou em regime de quimioterapia combinada com taxanos apresenta um risco intermédio, enquanto que o metrotexato e o 5-fluorouracilo estão associados a baixo risco^{9,10} (Tabela 1).

Tabela 1 – Risco de amenorreia induzida pela quimioterapia

	Tipo de tratamento antineoplásico
Alto risco (> 80%)	CMF, CEF, FAC, TAC X 6 ciclos na mulher com ≥ 40 anos
Risco intermédio	CMF, FEC, FAC, TAC X 6 ciclos na mulher com 30-39 anos AC X 4 ciclos na mulher com ≥ 40 anos AC ou EC X 4 ciclos + T
Baixo risco (< 20%)	CMF, FEC, FAC; TAC X 6 ciclos na mulher com ≤ 30 anos AC X 4 ciclos na mulher com ≤ 40 anos
Muito baixo risco ou sem risco	Metrotexato 5-Fluorouracilo

Abreviaturas: **CMF**-ciclofosfamida/metrotexato/5-fluorouracilo(5-FU);**FEC**-ciclofosfamida/epirrubicina/5- FU
FAC - ciclofosfamida/doxorubicina/ 5-FU; **TAC** –docetaxel/doxorubicina/ ciclofosfamida; **AC**- doxorubicina
ciclofosfamida **EC**- epirrubicina /ciclofosfamida; **T**-taxano.

Adaptado de Tomasi et al., 2014 ⁹

O impacto dos taxanos (paclitaxel e docetaxel) na incidência de toxicidade ovárica não está esclarecido e os resultados dos estudos são contraditórios. Alguns estudos sugerem que a utilização de taxanos não aumenta o efeito gonatóxico. Fornier et al. numa série de 230 mulheres, com menos de 40 anos, verificaram que a adição sequencial de taxanos ao regime convencional, com a associação de ciclofosfamida e uma antraciclina, não estava associada a um aumento da taxa de amenorreia induzida pela quimioterapia, comparativamente ao grupo de controlo, tratado com o regime convencional.¹⁴ Contrariamente noutros estudos verificou-se que a associação do taxano ao protocolo FEC aumentava o risco de gonadotoxicidade. Constatou-se o aparecimento da amenorreia relacionada com o uso de FEC em 10 a 30% das doentes, enquanto que quando se utilizaram as associações de FEC com taxanos o valor subiu para 30 a 60%.¹⁵ Um estudo prospetivo confirmou esta tendência revelando que 72% das doentes tratadas por FEC apresentavam amenorreia, contra 90% das doentes que recebiam FEC associada a taxanos¹⁶. No sentido de avaliar a incidência de amenorreia a seguir à quimioterapia adjuvante Okanami et al. comparam este parâmetro relativamente a dois regimes terapêuticos:

um com a associação de taxano e antraciclina e outro apenas com antraciclina. Os resultados do estudo não permitiram concluir que a adição de taxanos aumentava a incidência de amenorreia.¹⁷

Os outros principais fatores referidos como intervenientes na gonadotoxicidade são a duração do tratamento e a dose acumulada recebida pela doente. Ao fim de um mês de tratamento, com ciclofosfamida, verificou-se amenorreia em 10% dos casos e ao fim de 12 meses a amenorreia estava presente em 60% das doentes.¹⁸

Os mecanismos patológicos subjacentes ao efeito citotóxico provocado pela quimioterapia incluem a apoptose folicular, a atresia prematura, o compromisso da vascularização e a fibrose cortical, conduzindo eventualmente a atrofia do ovário.^{3,9} O compromisso vascular também desempenha um papel importante e demonstrou-se uma correlação direta entre a lesão vascular aguda e a alteração no fluxo sanguíneo ovárico, tamanho e função ovárica.¹⁹

A presença de genes específicos também pode estar implicada no aparecimento de falência ovárica prematura. Num estudo prospectivo de coorte que envolveu 127 jovens sobreviventes de cancro da mama foi detetada uma associação entre a existência de uma variante da enzima que metaboliza a ciclofosfamida (CYP3A4*1B) e o risco acrescido de falência ovárica após quimioterapia com ciclofosfamida.²⁰

O quadro clínico de disfunção ovárica secundária à quimioterapia manifesta-se sob a forma de oligomenorreia ou de amenorreia.^{3,21} Cerca de 6 a 24 meses depois do tratamento pode verificar-se a regularização dos ciclos, principalmente nas mulheres mais jovens, que receberam regimes menos gonadotóxicos.^{3,21} Salienta-se que apesar de ocorrer uma regularização dos ciclos após quimioterapia o risco de falência ovárica FOP mantém-se.^{3,21} Salienta-se o facto da amenorreia induzida pela quimioterapia não ser sinónimo de dano a nível do ovário, apesar

deste parâmetro ser utilizado como um marcador, ainda que impreciso, de compromisso da fertilidade.⁹ No entanto Ganz et al. verificaram que as mulheres com amenorreia temporária tinham um risco aumentado de desenvolverem menopausa prematura comparativamente às que continuavam a menstruar durante o tratamento citotóxico.²² Considera-se que quando a exposição aos citotóxicos induz a uma depleção folicular quase completa (nº de folículos <1000) a menstruação pode cessar.³

Hormonoterapia

Cerca de 60% dos cancros da mama que ocorrem na pré-menopausa são hormono-dependentes.² A terapêutica adjuvante hormonal antiestrogénica reduz a recorrência e contribui para o aumento das taxas de sobrevivência. A terapêutica hormonal pode incluir o tamoxifeno, associado ou não a supressão ou ablação ovárica.²

A administração de tamoxifeno a seguir à quimioterapia parece resultar num aumento do risco de FOP.³ Um estudo recente efetuado em mulheres com cancro da mama na pré-menopausa com o objetivo de investigar os fatores preditivos de amenorreia induzida pela terapêutica antineoplásica concluiu que a adição de tamoxifeno associado à quimioterapia (CMF ou FAC) aumentava significativamente a incidência de amenorreia que passou de 48% nas mulheres que só efetuaram quimioterapia, para 63,6% naquelas em que foi associado o tamoxifeno.²³ E

O mecanismo sugerido inclui a alteração do sistema de *feedback* negativo a nível do eixo hipotálamo-hipofisário provocada pelo aumento dos níveis de estrogénios, devido à modulação selectiva dos recetores de estrogénios induzida pelo tamoxifeno.³ Torino

Vários estudos colocam em evidência o benefício da terapêutica com análogos Gn-RH, quando à evolução isenta de recidiva e de sobrevivência global, em doentes que apresentam cancro da mama com recetores hormonais positivos.¹¹ Uma meta-análise comparando os resultados da administração de análogos GnRh associado ou não ao tamoxifeno, revelaram que eram significativamente melhores nas doentes que recebiam a combinação dos dois.⁸ Os análogos de Gn-RH devem ser continuados pelo menos durante dois anos e a duração preconizada para a administração do tamoxifeno é de 5 anos.¹¹

Outros tratamentos antineoplásicos

A imunoterapia com trastuzumab, anticorpo monoclonal específico que bloqueia os recetores HER2 existentes na membrana das células tumorais, é utilizada nas mulheres com subtipo de cancro da mama HER2 positivo. A adição de trastuzumab à quimioterapia não está associada a toxicidade ovárica.^{5,12,24}

Em relação à radioterapia efetuada para o tratamento do cancro da mama também não há evidência de repercussões a nível da função ovárica.¹⁰

3.2. Avaliação da função ovárica

Apesar da maioria dos estudos utilizar a amenorreia induzida pela quimioterapia no sentido de avaliarem o efeito citotóxico, a ausência ou presença de ciclos menstruais não constitui um bom indicador da reserva ovárica. A avaliação da função ovárica é efetuada através da

determinação dos níveis séricos de FSH, estradiol, inibina-B, hormona anti-Mülleriana (AMH) e da contagem dos folículos antrais, por ecografia pélvica.

O doseamento sérico da AMH é atualmente considerado o melhor marcador da função ovárica.^{9,10} A AMH é uma glicoproteína dimérica produzida pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais e a determinação do seu valor permite estabelecer uma boa estimativa da reserva folicular. O valor sérico de AMH não varia substancialmente ao longo do ciclo menstrual e diminui com a idade tornando-se indetetável na mulher menopáusica.³

Preconiza-se a realização dos doseamentos hormonais previamente ao início da terapêutica adjuvante para se estabelecer o prognóstico em relação à preservação da fertilidade. Segundo o estudo de Rosendhal et al. valores elevados de AMH prévios ao tratamento correspondiam a valores elevados um ano após se terminar a quimioterapia, comparativamente ao grupo de controlo.²⁵ Do mesmo modo verificou-se que nas mulheres que ficavam amenorreicas seis meses após terminarem o tratamento, os valores de AMH prévios ao tratamento eram inferiores, comparativamente aos valores das mulheres que reassumiam os ciclos menstruais.²⁶ Num estudo prospectivo recente efetuado em 54 mulheres, com uma idade média de 42,6 anos, submetidas a quimioterapia por cancro da mama, efetuou-se a avaliação da reserva ovárica previamente ao início do tratamento. Posteriormente os doseamentos hormonais de AMH, FSH e inibina B foram efetuados após o primeiro e segundo ciclo de quimioterapia e 1 e 2 anos após o tratamento. Compararam-se os valores basais das mulheres que apresentavam amenorreia, dois anos após a quimioterapia com os valores daquelas que tinham ciclos menstruais. Anderson et al. verificaram que os valores de AMH prévios ao tratamento, eram significativamente inferiores no grupo das mulheres com amenorreia dois anos após a quimioterapia e concluíram que o doseamento desta hormona, ao contrário dos outros marcadores da reserva ovárica

avaliados, tinha valor preditivo na determinação do risco de amenorreia pós-quimioterapia²⁷ (Tabela 2) .

Tabela 2 - Avaliação da reserva ovárica prévia à quimioterapia

	Amenorreia	Ciclos regulares	<i>p</i>
<u>Após 1 ano</u>			
Idade (anos)	43.3 ± 0.7	37.9 ± 0.8	0.03
AMH (pmol/L)	6.6 ± 1.5	16.6 ± 4.8	0.01
FSH (UI/L)	4.9 ± 0.6	3.6 ± 0.9	ns
Inibina B (pg/ml)	37.6 ± 5.8	32.4 ± 12.0	ns
<u>Após 2 anos</u>			
Idade (anos)	43.9 ± 0.8	37.9 ± 2.0	0.004
AMH (pmol/L)	4.0 ± 0.9	17.2 ± 5.1	<0.0001
FSH (UI/L)	5.6 ± 0.8	3.3 ± 0.5	ns
Inibina B (pg/ml)	34.2 ± 6.2	36.1 ± 14.6	ns

Adaptado de R.A. Anderson et al. ^{Anderson27}

Em relação à avaliação da função ovárica após quimioterapia verifica-se que o efeito gonadotóxico está associado a uma diminuição dos níveis de estrogénios, elevação da FSH e da hormona luteínica (LH) sugerindo um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico.²⁸ Os valores de AMH começam a diminuir logo após os primeiros ciclos de quimioterapia e mantêm uma descida progressiva ao longo do tratamento.²⁶ No estudo de Anderson et al. constatou-se que após dois ciclos de quimioterapia os valores de AMH se tornavam indetetáveis ou perto do limite de deteção em todas as mulheres.²⁷

Uma técnica descrita recentemente de determinação da AMH (*Ansh picoAMH*) permite uma maior acuidade diagnóstica com um alto nível de sensibilidade na deteção de valores

extremamente baixos de AMH J.Chai et al. num estudo prospetivo determinaram os valores hormonais aquando do diagnóstico e 2 a 5 anos após quimioterapia e relacionou os valores com o restabelecimento de ciclos menstruais. Verificou que valores indetetáveis de AMH aos 2 anos de follow-up sugerem a baixa probabilidade de restabelecimento dos ciclos regulares enquanto que se a AMH for detetável existe uma probabilidade da menstruação reaparecer nos três anos subsequentes.²⁹ A avaliação da função ovárica após tratamento citotóxico é importante para estimar a probabilidade de falência ovárica prematura na mulher com antecedentes de cancro da mama e determinar o prognóstico em relação à possibilidade de gravidez.

4. ESTRATÉGIAS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

A percentagem de mulheres que tem a primeira gravidez depois dos trinta anos nos USA aumentou de 4,1% nos anos 90 para 21,2 % na década actual.³¹ Em consequência estima-se que um número crescente de mulheres possa confrontar-se com o diagnóstico de cancro da mama durante a idade reprodutiva.³¹ Um estudo de revisão recente sobre os problemas relacionados com a fertilidade nas mulheres com cancro da mama refere que a mulher jovem apresenta uma vulnerabilidade acrescida perante o diagnóstico de cancro da mama, relacionado com o problema da fertilidade futura. Verificou-se que os efeitos eram mais adversos nas mulheres que ainda não tinham completado a sua família ou que tinham antecedentes de infertilidade.³¹ Perante o diagnóstico de cancro a mulher deve ser esclarecida relativamente à possibilidade de preservação da fertilidade, conforme as orientações da ASCO³² visto que a informação atempada permite evitar a falta de decisão e de adesão relativamente às estratégias de preservação que podem implicar o arrependimento no futuro.³¹

As estratégias utilizadas para preservação da fertilidade que têm como objetivo reduzir o impacto negativo da terapêutica antineoplásica e consequentemente proteger a fertilidade, incluem a criopreservação de embriões, criopreservação de ovócitos e criopreservação de tecido ovário.

4.1. Criopreservação de embriões

A criopreservação de embriões consiste na estimulação ovárica seguida de punção folicular para recolha de ovócitos e posterior FIV ou ICSI. Os embriões obtidos são criopreservados por congelação lenta ou vitrificação, estimando-se uma taxa de gravidez por transferência entre 27

a 35,6%^{9,36}, correspondendo os valores mais elevados a utilização da técnica em mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos. A estimulação ovárica requer um atraso no início da quimioterapia de pelo menos duas semanas, existindo alguma preocupação sobre o seu impacto no prognóstico do cancro da mama. O recurso à recolha de ovócitos em *ciclo natural* pode ser ponderado nestes caso e tem como principal vantagem o facto dos níveis de estradiol serem de apenas 200-500 pg/ml, bastante mais baixos do que os níveis de estradiol existentes nos ciclos de *FIV* convencionais que se situam entre os 2000-3000 pg/ml.³³ Contudo a reduzida quantidade de embriões obtida com *ciclo natural* pode comprometer as taxas de sucesso associadas a esta estratégia.

A utilização de tamoxifeno ou de letrozole na estimulação ovárica para a posterior colheita de ovócitos é considerada a abordagem mais segura, uma vez que evita a exposição a elevados níveis de estrogénios. Oktay et al. compararam a administração de tamoxifeno isolado, com a administração de *hormona folículo estimulante recombinante* (FSHr) associado a tamoxifeno ou a letrozol.³⁴ Verificaram que o ciclo de estimulação com tamoxifeno associado a *FSHr* foi o que produziu os níveis mais elevados de estrogénios. A utilização destes dois fármacos, tamoxifeno e letrozole, permitiu a obtenção de um número razoável de embriões. Oktay

No sentido de determinar se a estimulação ovárica com a associação de letrozole e gonadotrofinas poderia afetar o prognóstico das doentes com cancro da mama Azim et al. desenvolveram um estudo randomizado controlado que envolveu 215 doentes, das quais 79 efetuaram estimulação e 136 não foram submetidas a tratamento, constituindo estas o grupo de controlo. Estes autores verificaram que não havia efeito negativo a nível da evolução do cancro da mama nas mulheres que foram submetidas a estimulação ovárica controlada.³⁵

4.2.Criopreservação de ovócitos

A criopreservação de ovócitos é tecnicamente mais difícil e tem uma taxa de sucesso inferior ao procedimento anteriormente descrito. A partir de janeiro de 2013 a criopreservação de ovócitos deixou de ser considerada uma técnica experimental. Esta estratégia de preservação da fertilidade implica a realização de estimulação hormonal seguida de punção folicular para obtenção de ovócitos. Em alternativa pode ser efetuada colheita de ovócitos, seguida de maturação in vitro. A vitrificação de ovócitos revelou-se mais eficaz do que a congelação lenta.⁹

As principais vantagens apontadas relativamente à criopreservação de ovócitos, quando comparadas com a criopreservação de embriões, integram o facto de poder ser efetuada mesmo em doentes sem parceiro e de não acarretar os possíveis constrangimentos sobre o destino a dar aos embriões nos casos em que a mulher falece.²

4.3.Criopreservação de tecido ovárico

Com a realização desta estratégia pode proceder-se à criopreservação de todo o ovário, de fragmentos do cortéx ovárico ou de folículos isolados.³⁶ A principal vantagem apontada é o facto de não requerer estimulação hormonal e poder ser efetuada em qualquer altura do ciclo menstrual, evitando o atraso no início da quimioterapia. Requer no entanto cirurgia laparoscópica para remoção do ovário ou para a colheita de fragmentos de tecido ovárico.

A seguir ao tratamento do cancro da mama o tecido ovárico é transplantado e colocado no ovário remanescente ou no perítoneu pélvico (transplante ortotópico) ou ainda a nível cutâneo, no abdómen, ou subcutâneo no antebraço (transplante heterotópico). Até ao momento atual a criopreservação e posterior transplantação de tecido ovárico continua a ser considerada como

uma técnica experimental. Segundo Oktay et al. esta estratégia apenas deve ser proposta às mulheres com idade inferior a 38 anos com uma boa reserva ovária.³⁷

Este procedimento tem ainda o efeito de restaurar os níveis de FSH e de estrogénios e reduzir os efeitos deletérios da FOP. A restauração da função ovária após transplantação ocorre num prazo expectável de 3 a 6 meses.^{9,36} Estão descritas algumas complicações desta técnica tais como o risco de perda dos folículos primordiais devido a isquémia e a possibilidade de reintrodução de células malignas veiculadas no tecido transplantado.^{9, 28} O estudo histológico do tecido ovário prévio à reimplantação diminui este risco evitando a possibilidade de ocorrerem micrometástases. Neste contexto salienta-se que os estudos efetuados relativamente à análise do tecido ovário criopreservado, de mulheres com cancro da mama, através de histologia e de imunohistoquímica não revelaram a presença de células malignas.³⁶ O isolamento dos folículos ovários efetuado a partir da colheita de tecido ovário evita a transmissão de células malignas.³⁶ Nas mulheres portadoras da mutação *BRCA1* e *BRCA2* esta técnica é desencorajada devido ao risco elevado de desenvolverem cancro do ovário.⁵ Prosseguem os estudos de investigação sobre os melhores métodos de colheita e transplantação, técnicas de revascularização, locais mais apropriados de colocação dos enxertos e métodos eficazes para deteção de doença oncológica residual no tecido ovário.⁹

A estratégia a definir para preservação da fertilidade deve depender do aconselhamento do médico e da vontade da doente, que devem ser ponderados numa base individual e de acordo com uma série de questões. Estes incluem a idade da doente, a gravidade da doença neoplásica, a urgência em iniciar o tratamento antineoplásico, o tipo de tratamento que vai ser efetuado, as taxas de sucesso de cada uma das opções, a existência de companheiro, bem como convicções religiosas e a vontade da doente (Tabela 3).

Tabela 3- Estratégias de preservação da fertilidade

	Criopreservação de embriões	Criopreservação de ovócitos	Criopreservação de tecido ovário
Descrição	Estimulação hormonal seguida de PF para recolha de ovócitos e posterior FIV ou ICSI. Os embriões são criopreservados por congelação lenta ou vitrificação.	Estimulação hormonal seguida de PF e criopreservação por vitrificação. Após desvitrificação - os gâmetas preservados são fecundados com posterior transferência de embriões.	Remoção de fragmento do córtex ovário ou do ovário por via laparoscópica. Transplantação após tratamento do cancro (orto ou heterotópica)
Requisitos de tempo	2 a 3 semanas	2 a 3 semanas	Não exige adiamento dos tratamentos.
Taxas de sucesso	35,6% * 36	4,5 a 12% 38	30 nascimentos reportados 9
Riscos	Técnicas de FIV – baixo risco de infeção ou hemorragia.	Técnicas de FIV – baixo risco de infeção ou hemorragia. Não foi identificado maior risco de malformações congénitas. Risco teórico de contaminação dos ovócitos por agentes infecciosos do azoto líquido.	Riscos inerentes à laparoscopia. (Cirurgia minimamente invasiva) Risco teórico de: criopreservar/transplantar tecido ovário com células neoplásicas
Vantagens	<u>CE vs Outras técnicas:</u> .Maior evidência de eficácia e segurança. .Maior taxa de sucesso. <u>CE vs CTO:</u> .Evita o risco de reimplantação de células malignas. .Não requer cirurgia.	<u>CO vs CE:</u> .Permite manter a autonomia reprodutiva. .Não exige gâmetas masculinos/parceiro. .Pode ser usada quando há objeções morais/éticas à CE . <u>CE vs CTO:</u> .Maior evidência de eficácia, segurança e sucesso. .Sem risco de reimplantação de células malignas. .Não requer cirurgia.	<u>CTO vs Outras técnicas:</u> .Não necessita de estimulação hormonal /adiamento do tratamento. .Permite a: -autonomia reprodutiva da mulher. -preservar um número elevado de células germinais. -preservar a função hormonal ovárica e a conceção natural. <u>CTO vs CE:</u> .Não exige gâmetas masculinos /parceiro.
Desvantagens	<u>CE vs Outras técnicas:</u> .Não respeita a autonomia reprodutiva da mulher. .Exige gâmetas masculinos / parceiro. .Problemas éticos/legais excedentários / órfãos) <u>CE vs CTO:</u> .Exige adiamento do início dos tratamentos; Exposição a níveis elevados de estrogénios que pode ser reduzida com IA .Não permite a conceção natural	<u>CE vs Outras técnicas:</u> .Exige adiamento do início dos tratamentos. .Exposição a níveis elevados de estrogénios que pode ser reduzida com IA .Não permite a conceção natural	<u>CTO vs Outras técnicas</u> .Implica a necessidade de duas intervenções cirúrgicas* .Técnica experimental A evidência médica publicada relativa aos riscos, benefícios, segurança e eficácia não é suficiente para considerar como prática médica estabelecida.

Abreviaturas – **PF** – punção folicular ; **vs-versus**; **CE** – Criopreservação de embriões; **CTO**- Criopreservação de ovócitos; **CO** Criopreservação de tecido ovário; **IA** - Inibidores da Aromatase; * mulheres até aos 35 anos
Adaptado de: Cristina Silva & Teresa Almeida Santos “*Preservação da Fertilidade em Doentes Oncológicos*”***

***Monografia realizada no âmbito do Doutoramento em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Informação produzida com o apoio da Bolsa da LPCC/Cigen, 2012

4.4. Supressão do ovário com análogos Gn-RH

A supressão da função ovárica com análogos Gn-RH é descrita em vários estudos no contexto da preservação da fertilidade futura das doentes submetidas a terapêutica citotóxica. O GnRH é um neuropeptídeo hipotalâmico que controla a secreção hipofisária de FSH e LH, hormonas implicadas na regulação das duas funções do ovário: esteroidogénese e gametogénese. Os análogos de GnRH têm na fase inicial da administração um efeito estimulante designado por *flare-up* e posteriormente, a administração continuada permite um efeito frenador na libertação de GnRH. A supressão da libertação de gonadotrofinas evita o recrutamento folicular pela FSH.

9

A razão subjacente à sua utilização, no sentido de reduzir a toxicidade, é a constatação de que a quimioterapia afeta principalmente os tecidos com uma rápida renovação celular. Deste modo um estado induzido de inibição gonádica durante a exposição às drogas citotóxicas pode proteger o ovário. A diminuição da perfusão ovárica e a ativação de moléculas anti-apoptóicas intragonádicas como a esfingosina-1-fosfato podem desempenhar um papel determinante no seu mecanismo de ação.²

A dose recomendada é de 3,6mg de goserelina cada 28 dias em associação à quimioterapia adjuvante.⁴⁰ A sua administração está associada ao aparecimento de sintomas da menopausa tais com afrontamentos, cefaleias, alterações do humor, sudção, secura da pele, bem como diminuição da densidade óssea e provavelmente predisposição para o risco de fractura.⁴¹

Os resultados dos estudos que avaliam a eficácia dos análogos Gn-RH não são consensuais. Várias meta-análises têm sido desenhadas especificamente para analisar a eficácia da Gn-RH na prevenção da POF induzida pela quimioterapia nas doentes com cancro da mama.⁹ Yang et

al. incluíram 5 estudos randomizados com um número total de 528 doentes e verificaram um risco significativamente menor de FOP nas mulheres que tinham efetuado Gn-RH.⁴¹ Na meta-análise de Wang et al. foram incluídos 7 estudos randomizados perfazendo um total de 677 participantes. Os autores constataram que o número de mulheres que reassumiam espontaneamente a menstruação após tratamento era estatisticamente maior no grupo que fazia Gn-RH.⁴⁰ O estudo recente de Del Mastro et al. que abrange 765 doentes indica uma significativa redução do risco de FOP nas doentes que foram medicadas com Gn-RH.⁴²

Estas três meta-análises recentes corroboram o estudo *PROMISE-GIMG*⁴³ e demonstram o seu papel positivo na preservação da função ovárica com análogos GnRH em doentes com cancro da mama submetidas a quimioterapia. Contudo outros estudos como o *Zoladex® Rescue of Ovarian Function (ZORO)*⁴⁴ o *Ovarian Protection Trial in Estrogen Negative (OPTION)* e o estudo de Munster et al.⁴⁵ não revelaram qualquer benefício na utilização dos análogos Gn-RH. Aguarda-se a publicação dos resultados da meta-análise do *Prevention of Early Menopause Study (POEMS)*, *South West Oncology Group-SWOG study 0230*.⁴⁶

A sua utilização por rotina fora dos ensaios clínicos não está atualmente recomendada e segundo a atualização da American Society of Clinical Oncology a administração de análogos Gn-RH é considerada como experimental.^{5,31, 32}

4.5. Referenciação e orientação clínica

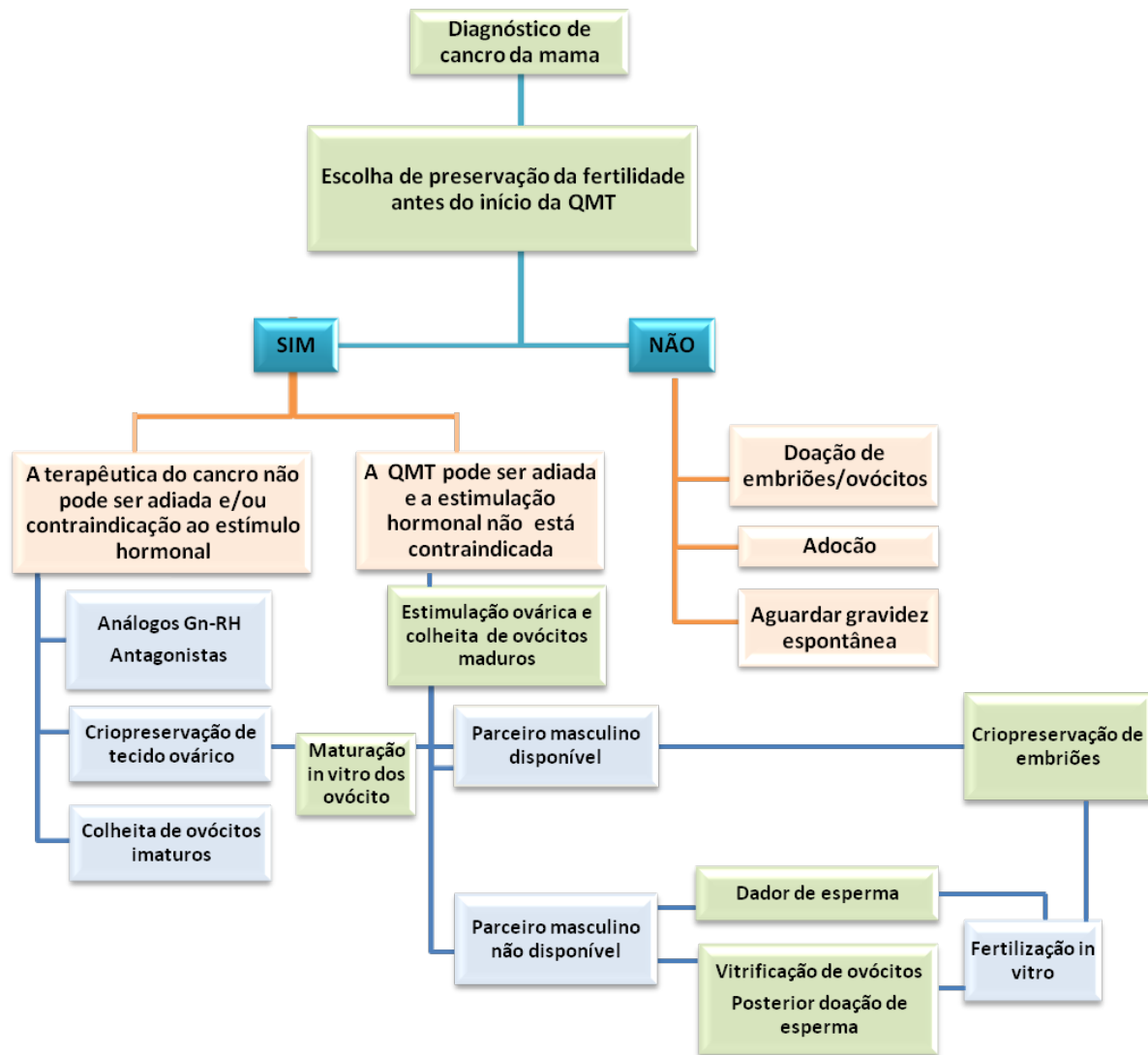
A doente deve ser referenciada à consulta de preservação da fertilidade na altura do diagnóstico para discussão e programação da estratégia de preservação de fertilidade a considerar. Salienta-

se que a sequência da abordagem oncológica não deve ser modificada ou retardada, de modo a não haver compromisso do sucesso terapêutico, preconizando-se a realização das técnicas de reprodução antes do início da terapêutica antineoplásica gonadotóxica.

As vantagens da orientação atempada das doentes pelos serviços de oncologia foram evidenciadas por Lee et al. num estudo prospectivo sobre o valor da referenciação precoce para a preservação da fertilidade de acordo com as diretrizes da ASCO.³² Estes autores verificaram que a referenciação previamente à cirurgia permitiu um início precoce dos ciclos de preservação da fertilidade e da quimioterapia. Quando indicado foi possível realizar mais do que um ciclo de preservação da fertilidade, permitindo assim aumentar o número de ovócitos e de embriões obtidos.⁴⁷

No que concerne à orientação a dar à doente perante o diagnóstico de cancro da mama numa mulher em idade reprodutiva deve-se indagar se pretende ou não efetuar a preservação da fertilidade futura e as várias estratégias anteriormente descritas são referidas no algoritmo representado na (Figura 1).

Se a mulher optar por técnicas de preservação mas não for possível adiar o início da quimioterapia ou existirem contraindicações à estimulação hormonal as opções possíveis consistem na administração de GnRH, criopreservação de tecido ovárico ou de folículos imaturos.⁴⁸



Adaptado de Gardino et al., 2010 ⁴⁸

Figura 1- Algoritmo de abordagem das mulheres com cancro da mama em idade reprodutiva que desejam efetuar preservação da fertilidade.

Se for possível adiar o início da quimioterapia e realizar um de ciclo de estimulação ovárica as opções possíveis são a colheita de ovócitos e posterior criopreservação de embriões ou vitrificação de ovócitos.

Nos casos em que a mulher opta por não efetuar a preservação da fertilidade as possibilidades de uma gravidez futura integram outras vias de parentalidade (adoção, adoção de embriões, utilização de ovócitos de dadoras terceiras ou gestação de substituição).^{21,24}

Como se pode verificar, as estratégias de preservação da fertilidade abarcam uma série de opções que implicam uma informação detalhada e esclarecedora. Num inquérito efetuado, sobre a qualidade da consulta de preservação da fertilidade, verificou-se que um dos principais problemas referidos pelas participantes era o tempo limitado que tinham para tomar decisões e que 63% das participantes manifestavam interesse no apoio psicossocial.⁴⁹ De facto a complexidade da situação legitima a necessidade de um suporte a este nível.^{5,8}

A intervenção psicológica constitui uma mais valia para estas doentes pois por um lado a doente tem que gerir uma série de aspetos por vezes conflituosos nomeadamente conselhos do médico e atitudes sobre intervenções a nível da fertilidade, expetativas dos familiares e probabilidades de sucesso terapêutico em relação a cada um dos procedimentos.⁴⁸

Por outro lado as repercussões deletérias do diagnóstico de cancro da mama a nível psicológico são particularmente frequentes na mulher jovem, visto que as preocupações sobre a fertilidade futura estão associadas a elevados níveis de ansiedade e a sintomas depressivos, que podem influenciar negativamente a sua capacidade de decisão.

Gorman et al. detetaram uma relação direta entre as preocupações associadas ao compromisso da fertilidade e os sintomas depressivos, que perduravam mesmo após terem sido ultrapassados outros problemas a nível do apoio social e da saúde física.⁵⁰

5. GRAVIDEZ, ALEITAMENTO MATERNO E CONTRACEÇÃO APÓS CANCRO DA MAMA

5.1. Programação e vigilância da gravidez

A incidência de gravidez de termo após cancro da mama é de 3% nas mulheres com menos de 45 anos e de 8% em mulheres com idade inferior a 35 anos.⁴² Múltiplos fatores são apontados para os baixos valores de gravidez após cancro desde a infertilidade induzida pelo tratamento, medo da recorrência, aconselhamento insuficiente e vontade da doente.³¹

Tradicionalmente o receio de que os elevados níveis de estrogénios pudessem estimular as células neoplásicas quiescentes constituía a principal razão para desencorajar a gravidez nas sobreviventes de cancro da mama.⁵ No entanto, a gravidez após cancro da mama foi associada a um efeito potencialmente protetor como foi constatado por Gelber et al. que efetuaram um estudo retrospectivo multicêntrico de revisão sobre a sobrevivência de 108 mulheres que engravidaram após cancro da mama e concluíram que não existiam efeitos adversos e talvez ocorresse até um ligeiro efeito protetor a nível da sobrevivência, após tratamento desta doença neoplásica.⁵¹ Uma recente meta-análise de 14 estudos que envolveu um número total de 1244 casos e 18145 controlos evidencia uma melhoria significativa na taxa de sobrevivência com uma redução do risco de morte de 41% nas mulheres que engravidaram após cancro da mama comparativamente às que não engravidaram após o cancro.⁵²

Os mecanismos subjacentes ao que foi designado por *healthy mother effect* mantêm-se desconhecidos. O enviesamento foi invocado pelo facto das mulheres que engravidaram serem as que apresentavam estadios precoces da doença e possuíam portanto melhor prognóstico.^{5,10} Uma outra hipótese invoca a expressão genética dos recetores de estrogénios verificando-se que a mulher com antecedentes de gravidez apresenta uma expressão reduzida do recetor de

estrogénio alfa, do recetor de progesterona e do HER2 e uma expressão de recetores de estrogénio beta duas vezes mais elevada, comparativamente às nulíparas, efeito que se mantém por mais de dez anos e que pode ter um impacto positivo no risco de recidiva.⁵

Uma explicação alternativa está relacionada com a existência de antígenos comuns às células neoplásicas e células fetais, nomeadamente o antígeno MUC-1. Poderá haver durante a gravidez uma imunização em relação a esses antígenos que provocaria uma inibição no desenvolvimento de micrometástases.¹⁰

A gravidez pode ser considerada segura, mesmo em doentes com cancro da mama com recetores de estrogénios positivos.⁹ Um estudo multicêntrico retrospectivo efetuado em 333 mulheres grávidas com antecedentes de cancro da mama e um grupo comparativo de 874 mulheres não grávidas, com o objetivo de avaliar o prognóstico da gravidez após cancro da mama, de acordo com o *status* do recetor hormonal, não encontrou diferenças na sobrevivência livre de doença entre o grupo com recetores de estrogénios positivos e o grupo com recetores de estrogénios negativos.⁵³

O intervalo considerado como ótimo entre o diagnóstico de cancro e a gravidez subsequente constitui ainda uma área de debate. Considera-se recomendável que seja respeitado um intervalo de 2 anos entre o diagnóstico do cancro e a programação da gravidez para evitar a recidiva do cancro da mama.^{5,9,42} No entanto não há evidência de que a gravidez que ocorre nos 5 anos antes ou após o tratamento altere o prognóstico.⁹

De acordo com Cristinat et al. a altura da gravidez deve ser programada de uma forma personalizada tendo em atenção a idade da doente, o risco de recidiva, os tratamentos prévios recebidos e a necessidade de hormonoterapia adjuvante. Quando for formulado um pedido de

interrupção prematura do tratamento deve ser fornecida à doente uma informação clara sobre o risco em termos de prognóstico da doença.⁵

Por norma a mulher com recetores hormonais negativos pode programar a gravidez mais cedo do que a mulher jovem com recetores hormonais positivos, que deve efetuar terapêutica com tamoxifeno durante cinco anos e engravidar após terminar o tratamento.⁵⁴ A questão de interromper o tratamento com tamoxifeno ao fim de 2 a 3 anos tendo em vista uma gravidez pode ser legitimamente discutida.¹⁰ O tamoxifeno está contraindicado durante a gravidez devido ao seu potencial teratogénico recomendando-se um intervalo de 3 a 6 meses para *wash out*.³¹ O trastuzumab também tem risco teratogénico pelo que a gravidez está contra-indicada durante o tratamento e deve respeitar-se um intervalo de 3 a 6 meses para que ocorra gravidez.

24, 31

O potencial teratogénico da quimioterapia é outro dos problemas a equacionar. Dois estudos sobre gravidez após cancro da mama são contraditórios. Enquanto num deles não foram detetadas diferenças em relação aos resultados obstétricos quando comparadas grávidas com e sem antecedentes de cancro da mama⁵⁵ no outro foi encontrado um acréscimo de malformações nos descendentes das grávidas que tinham efetuado quimioterapia anteriormente à gravidez. Dalberg et al. referem uma maior frequência de malformações cardíacas, renais e ureterais.⁵⁶ De acordo com Pagani et al. recomenda-se um intervalo de pelo menos seis meses entre o fim da quimioterapia e a gravidez.³¹

A vigilância da gravidez implica uma abordagem em rede entre obstetras e oncologistas. Antes de engravidar a mulher deve ser submetida a um exame completo de avaliação da extensão da doença. Deve realiza-se um exame físico com palpação mamária, mamografia, e ecografia mamária associada ou não a ressonância mamária, ecografia hepática, radiografia pulmonar ou e TAC toraco-abdominopélvica. Nas doentes submetidas a tratamento com antraciclinas deve

pedir-se uma ecografia cardíaca com avaliação da função do ventrículo esquerdo, tendo em conta o risco de insuficiência cardíaca durante a gravidez.

Ao longo da gravidez a vigilância consiste no exame físico regular por palpação mamária. Se o exame for anormal deverá efetuar-se ecografia mamária e se a lesão for suspeita pode realizar-se biópsia mamária eco-guiada.^{10,15}

Estão descritas algumas complicações como o aumento das taxas de aborto, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer.^{5,10} Num estudo sobre a evolução da gravidez pós-cancro da mama verificou-se que num total de 440 mulheres 70 (16%) referiam ter ficado grávidas e 17(4%) tiveram mais do que uma gravidez.⁵⁷ Um total de 10 mulheres (2%) tiveram aborto espontâneo e 12 (3%) aborto terapêutico. Neste estudo as taxas de aborto são inferiores às referidas por outros autores que constatarem taxas de aborto em mulheres com antecedentes de cancro da mama, relativamente elevadas quando comparadas com a população em geral e que variam de 20 a 44%, conforme os estudos apresentados .

5.2. Aleitamento materno e antecedentes de cancro da mama

Em relação ao aleitamento materno após cancro da mama colocam-se duas questões que devem ser analisadas. Por um lado deve definir-se a capacidade que a mulher com antecedentes de cancro da mama tem para amamentar e por outro até que ponto existe segurança quer para a mãe quer para o filho.

A cirurgia conservadora pode diminuir a lactação por laqueação dos canais galactóforos e a radioterapia pode comprometer a possibilidade de aleitamento materno e está associada a diminuição do volume do seio e a compromisso funcional.^{58,59} Estas alterações estão associadas à fibrose e estenose dos canais galactóforos resultantes da radioterapia.⁶⁰ Nos casos de

mastectomia unilateral a amamentação è possível pelo seio contralateral e o potencial nutritivo do aleitamento apenas com um seio já foi documentado e revelou-se como suficiente.⁶¹

Quanto à segurança em relação ao aleitamento materno atualmente não existem dados na literatura que apontem para o facto deste afetar o risco de recidiva da doença ou aumentar o risco de desenvolvimento de um segundo cancro.¹⁰ Não há evidência sobre a interferência do aleitamento materno prolongado na avaliação clínica e imagiológica do seio. A ecografia pode ser efetuada com segurança e eficácia e a mamografia e a ressonância magnética podem ser executadas após esvaziamento do seio.⁶⁰

A evidência revela que as crianças que foram amamentadas por mães com cancro da mama não tinham risco elevado de cancro.² Não existe portanto nenhuma contraindicação formal ao aleitamento materno e a decisão deverá ser da doente.

5.3. Contraceção após cancro da mama

A gravidez deve ser evitada durante o tratamento do cancro da mama pelo que nesta fase uma contraceção adequada e eficaz é considerada uma prioridade.

As opções contraceptivas para as mulheres com antecedentes de cancro da mama incluem os métodos de barreira, como os preservativos e os diafragmas, o dispositivo intra-uterino (DIU) de cobre e a laqueação de trompas. Todos os métodos contraceptivos hormonais estão contraindicados.^(Hyckey) A utilização do sistema libertador de levonorgestrel que está associado a níveis baixos de progestativo sistémico seria uma opção a considerar após cancro da mama, com recetores hormonais negativos, embora não existam estudos dirigidos a avaliar o risco de recidiva com a sua utilização.⁶²

Entretanto as doentes devem ser advertidas de que a segurança do sistema libertador de levonorgestrel em relação à possibilidade de recorrência do cancro é desconhecida, pelo que a alternativa de uma contraceção não hormonal é recomendável.^{2,8}

6. FUNÇÃO SEXUAL APÓS CANCRO DA MAMA

O cancro da mama tem um impacto negativo na função sexual relacionado com a doença neoplásica e com os regimes terapêuticos instituídos. Estão descritos uma série de fatores a nível físico, psicológico e social que podem interferir na resposta sexual. O modelo de resposta sexual feminina atualmente aceite foi proposto por Rosemary Basson em 2001.⁶³ Basson descreve o modelo de resposta sexual feminina circular preconizando o conceito de intimidade emocional e salientando a interferência dos fatores biopsicossociais na resposta sexual.

Entre os fatores implicados na resposta sexual da mulher com cancro da mama salientam-se alguns aspetos que incluem a saúde física, as modalidades terapêuticas antineoplásicas, a autoimagem, a autoestima e a existência de ansiedade e depressão. No que concerne aos fatores sociais destacam-se as características da relação com o parceiro e o apoio social e familiar. A abordagem sistematizada em relação a estes aspetos constitui uma forma de identificar fatores favorecedores e preditores da disfunção sexual.⁶⁴ As disfunções sexuais dividem-se em quatro categorias segundo a 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- DSM-IV) da Associação Americana de Psiquiatria⁶⁵ (Tabela 4). Integram as fases da resposta sexual considerando-se que existe disfunção quando as alterações relativamente a cada uma delas, causa sofrimento pessoal ou interpessoal.

Tabela 3– Classificação das disfunções sexuais

Disfunção do desejo sexual	Desejo hipoactivo	Ausência ou diminuição persistente ou recorrente de fantasias sexuais e/ou desejo para ter atividade sexual ou para a sua receptividade
	Aversão sexual	Aversão fóbica persistente ou recorrente e evitamento de contacto genital sexual com o parceiro.
Disfunção da excitação sexual		Incapacidade persistente ou recorrente para atingir ou manter excitação sexual. Pode ser expressa por ausência subjetiva de excitação ou por ausência de excitação genital (falta de lubrificação genital).
Disfunção do orgasmo		Incapacidade persistente ou recorrente para atingir o orgasmo, após adequada estimulação e excitação.
Disfunção sexual por dor	Dispareunia	Dor genital persistente ou recorrente associada a estimulação sexual coital.
	Vaginismo	Espasmo involuntário persistente ou recorrente da musculatura do terço externo da vagina, que interfere com a penetração vaginal.
	Dor sexual não coital	Dor genital persistente ou recorrente induzida por estimulação sexual coital.

Classificação das disfunções sexuais segundo a 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais (DSM-IV) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- DSM-IV*) da Associação Americana de Psiquiatria.⁶⁵

A evidência revela que as disfunções sexuais após o diagnóstico do cancro da mama são transversais a todas as mulheres e incluem dispareunia, secura vaginal, diminuição do interesse e do desejo sexual, perda da sensibilidade mamária, dificuldade em atingir o orgasmo, perda do prazer sexual e diminuição da atividade sexual.^{66,67} As sobreviventes de cancro da mama comparativamente a um grupo de controlo sem história de cancro apresentavam mais problemas sexuais tais como perda do interesse sexual, incapacidade de relaxar e sentir prazer, dificuldade na excitação e orgasmo.⁶⁸ Uma revisão recente sobre a prevalência das disfunções sexuais femininas em sobreviventes de cancro da mama revelou que a disfunção do desejo sexual era a mais referida e estava presente em 23 a 64% das mulheres. Seguem-se por ordem decrescente a disfunção da excitação e lubrificação (20 a 48%) dispareunia (35 a 38%) e anorgasmia (16 a

36%).⁶⁹ As mulheres jovens submetidas a quimioterapia são mais suscetíveis a terem disfunções sexuais que pode perdurar cerca de 10 anos após o tratamento.⁷⁰

A elevada frequência de problemas psicológicos nestas doentes pode estar relacionada com o aparecimento das disfunções sexuais. Pumo V et al verificaram que 72,4% das participantes referiam problemas psicológicos, que eram mais elevados nas mulheres jovens, casadas e com baixo nível educacional. As alterações da esfera sexual estavam presentes em 35,9% e observou-se uma correlação direta entre a frequência das alterações psicológicas e a gravidade dos problemas sexuais.⁷¹ As alterações psicológicas que ocorrem nas mulheres com cancro da mama podem ser severas e incapacitantes em 15% dos casos e têm repercussões na função sexual em particular nas fases de excitação e de orgasmo.⁴

6.1. Impacto do tratamento antineoplásico na função sexual

Todas as modalidades terapêuticas do cancro da mama incluindo o tratamento cirúrgico (tumoretomia, mastectomia e linfadenetomia axilar) e a terapêutica adjuvante (quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e imunoterapia) podem ter repercussões na função sexual. O impacto negativo a este nível deve-se sobretudo ao tratamento cirúrgico, mas a terapêutica sistémica adjuvante, nomeadamente a quimioterapia e a hormonoterapia também têm importantes implicações.

Tratamento cirúrgico

As mulheres submetidas a mastectomia referem alterações a nível da autoimagem associadas a sensação de diminuição da atração sexual e disfunções sexuais que podem perdurar por longo tempo após a cirurgia.^{1,72,73} No que diz respeito ao tipo de intervenção cirúrgica não há consenso em relação ao facto da mastectomia ser responsável por uma maior frequência de disfunções comparativamente à cirurgia conservadora. No estudo prospetivo de B.L.Den

Oudsten et al. sobre os fatores preditivos da qualidade de vida e da função sexual, os autores não encontraram diferenças significativas entre as mulheres submetidas a mastectomia ou a cirurgia conservadora.⁷⁴ Pelo contrário Fobair et al. verificaram que a cirurgia conservadora acarretava menos dificuldades em relação à imagem corporal e menos disfunções sexuais do que a mastectomia seguida de cirurgia reconstrutiva.⁷⁵ Markopoulos et al. verificaram que as mulheres que foram submetidas a cirurgia conservadora ou mastectomia, com posterior reconstrução mamária apresentavam maior satisfação sexual e referiam menor impacto na autoestima do que as que foram submetidas a mastectomia.⁷⁶ A reconstrução mamária permite minimizar o efeito adverso da mastectomia a nível da autoimagem, pelo que deve ser proposta a todas as mulheres submetidas a mastectomia. No entanto esta intervenção também pode estar associada a um potencial efeito deletério na função sexual, devido à possível perda da sensação mamária.⁷⁷

Ainda que não generalizável verifica-se que as alterações a nível da autoimagem e da função sexual diminuem progressivamente ao longo do primeiro ano após a cirurgia.^{72,73} A disseção axilar provoca linfaedema em 10 a 20% das doentes e pode estar associada a perda da sensibilidade e restrição dos movimentos do ombro. Atualmente só é efetuada quando a biópsia do gânglio sentinela é positiva. Sendo esta técnica uma cirurgia minimamente invasiva está significativamente associada a uma menor morbilidade em comparação com a disseção axilar e tem menor impacto na qualidade de vida destas doentes.²

Quimioterapia

A quimioterapia é de todas as modalidades terapêuticas a que mais está implicada no aparecimento de efeitos adversos agudos e crónicos, muitos dos quais com impacto potencialmente negativo a nível da qualidade de vida e função sexual. Entre os efeitos adversos relacionados direta ou indiretamente com a função sexual referem-se as alterações da imagem

corporal (associadas à queda do cabelo, perda da pilosidade corporal e alterações do peso) fadiga ou baixa energia, náuseas, vômitos, irritação vaginal, dispareunia e eventualmente exacerbação de lesões de herpes genital ou condilomas ²

A falência ovárica secundária à quimioterapia pode provocar secura e atrofia vaginal e está associada a diminuição do desejo, disfunção da excitação sexual e dispareunia.^{1,2,5} A disfunção sexual associada à quimioterapia tem tendência a resolver-se tardiamente podendo estender-se por um prazo de 10 anos.⁷⁰

Hormonoterapia

A terapêutica hormonal adjuvante provoca frequentemente sintomas vasomotores e urogenitais tais como secura vaginal e compromisso da lubrificação, com impacto negativo na qualidade de vida e na função sexual. A dispareunia pode estar associada à terapêutica com tamoxifeno, ainda que seja significativamente superior com inibidores da aromatase, anti-estrogénicos que são utilizados nas mulheres pós-menopáusicas. ⁷⁸

A sintomatologia vasomotora e as perturbações do sono podem interferir com a atividade sexual. Estes sintomas ocorrem em 50 a 70% das doentes tratadas com tamoxifeno e geralmente diminuem ao fim de três meses.⁷⁰ Os análogos GnRH têm efeitos similares na função sexual, apesar de poderem ser reversíveis após terminar o tratamento.

Outras modalidades terapêuticas

Quanto às outras modalidades da terapêutica adjuvante constata-se que a mulher submetida a radioterapia pode sentir-se incomodada pelas tatuagens da radiação e apresentar alterações a nível da sensação mamária associadas a fadiga ou alteração da mobilidade do braço. Num estudo sobre o impacto da terapêutica antineoplásica na função sexual verificou-se que a

radioterapia também podia estar associada a diminuição do desejo sexual embora menos frequentemente do que com a quimioterapia.⁶⁶

Os fármacos que atuam a nível do sistema imunitário como o trastuzumab e o pertuzumab utilizados na imunoterapia do cancro da mama podem causar cansaço, síndrome gripal, dores ósseas e diminuição do desejo sexual.⁷⁷

A identificação dos diversos fatores intervenientes na disfunção sexual constitui uma base para que se possa equacionar a melhor estratégia a adotar. A correção de determinados factores a nível psicológico, como por exemplo o tratamento da depressão, e a nível físico, nomeadamente o tratamento da sintomatologia vasomotora e da atrofia urogenital, relacionadas com a falência ovárica prematura, são aspetos particularmente relevantes no tratamento das disfunções sexuais.

6.2.Abordagem terapêutica das disfunções sexuais

A abordagem terapêutica da disfunção sexual deverá ser multimodal e integrar, para além de uma vertente educativa, o tratamento farmacológico e não farmacológico, bem como a correção de alterações subjacentes, que possam estar implicadas nas disfunções sexuais. Neste contexto deve começar-se por excluir e tratar a patologia associada que possa contribuir para o aparecimento ou agravamento da disfunção sexual. São exemplo a hipertensão arterial, diabetes e disfunção tiroideia. Fármacos como os beta-bloqueantes e os antidepressivos também podem ter um impacto negativo a nível da resposta sexual. Salienta-se o facto da terapêutica utilizada para diminuir a sintomatologia vasomotora, como a venlafaxina, paroxetina e clonidina, poder estar associada a diminuição do desejo sexual e inibição do orgasmo. ^(MELISKO) Por outro lado a disfunção sexual pode apresentar-se como um sinal de um problema psicológico mais

alargado, incluindo uma depressão grave ou ansiedade. Despende de tempo para avaliar estes aspetos pode ser uma parte da solução para o problema. ^(DIZON)

Terapêutica farmacológica

Estão descritas uma série de medidas farmacológicas que incluem a terapêutica sistémica e tópica a nível vaginal (Tabela 5). Em relação à terapêutica sistémica salienta-se a bupropiona que contrariamente aos outros antidepressivos, tem um efeito benéfico na função sexual. A terapêutica tópica hormonal com estrogénios está associada a uma comprovada melhoria da atrofia vaginal, verificando-se um aumento do índice de maturação epitelial vaginal. Salienta-se no entanto que não deve ser uma opção de primeira linha nestas doentes, uma vez que o risco de recorrência a seguir à terapêutica estrogénica local é incerta. O estudo de Kendall et al.⁷⁹ avaliou a absorção sistémica do estradiol após aplicação vaginal num estudo prospetivo randomizado e constatou um aumento significativo do estradiol sérico para valores de 5 a 72 pmol/l, alertando para o potencial risco de recidiva de cancro da mama. Contudo alguns autores consideram admissível a utilização de estrogénios de baixa dosagem por via vaginal, em mulheres com sintomas significativos de vulvovaginite atrofica, com impacto na qualidade de vida e em que há persistência dos sintomas, apesar da utilização da terapêutica não-hormonal convencional.^{62, 80, 81, 82} A aplicação de hidratantes e lubrificantes vaginais não hormonais, como o ácido hialurónico⁸³ e o K-Y-Jelly, é considerada como a terapêutica de primeira linha no tratamento da atrofia vaginal associada à quimioterapia e à hormonoterapia. A sua associação à aplicação de dilatadores vaginais e exercícios de Kegel tem-se revelado eficaz.⁸¹ Visto que os níveis de estradiol causam apreensão, surge um interesse renovado na pesquisa de tratamentos alternativos para as mulheres com antecedentes de cancro da mama e em que a vulvovaginite atrofica é problemática. A utilização de tamoxifeno é uma opção possível, encontrando-se em a sua utilização por via vaginal ainda em investigação.⁸⁴ O ospemifeno,

outro modulador selectivo dos recetores de estrogénios, constitui uma alternativa aos estrogénios e é atualmente considerada uma opção promissora na abordagem da vulvovaginite atrófica.⁸⁵

Tabela 4 – Terapêutica farmacológica das disfunções sexuais

	Fármaco	Mecanismo de ação	Posologia
Terapêutica Sistêmica	Bupropiona	Antidepressivo. Aumento do desejo sexual, orgasmo, satisfação sexual e frequência das relações sexuais. ⁷⁵	300mg / dia 4 semana
	Bremelanotide	Agonista do recetor da melanocortina. Aumento do desejo e da satisfação sexual . ⁸⁴	Spray nasal
	Sildenafil	Inibidor seletivo da fosfodiesterase. Efeito vasodilatador. Aumento da lubrificação, orgasmo e satisfação sexual. ⁷⁵	25 a 100mg
Terapêutica Tópica	Não hormonal		
	Alprostadil	Congestão vaginal ⁸⁶	Antes da RS
	Zestra		
	K-Y-Jelly	Lubrificante vaginal	
	Lidocaína Creme a 5%	Diminuição da dispareunia ^{83,86}	
	Gabapentina Creme a 6%		
	Replens	Hidratante vaginal	3 a 5 vezes por semana ⁷⁰
	Ácido hialurónico		
	SERM*		
	Tamoxifeno	Efeito agonista dos estrogénios a nível vaginal	
	Ospemifeno		
	Hormonal		
	Estriol Creme	Aumento da lubrificação vaginal e excitação	Diária durante 3-4semanas e depois 2 a 3 vezes por semana ⁸⁰
	Estradiol Óvulos	Diminuição da dispareunia.	Diária 10 dias e depois 2 vezes por semana ⁸⁶
	S-DHEA Óvulos	Melhoria do desejo, excitação e orgasmo	1 vez por semana ⁷⁰
	Testosterona Creme	Melhoria da atrofia vaginal	Diária durante 4 semanas ⁸⁷

Abreviaturas- RS – relação sexual SERM - *Fármacos em fase experimental.

- Tratamento da sintomatologia vasomotora

O tratamento da sintomatologia vasomotora constitui uma medida importante na abordagem das disfunções sexuais. De facto, os afrontamentos associados ao tratamento do cancro da mama são mais frequentes e mais invalidantes do que os que surgem na menopausa espontânea. Hickey et al. referem uma incidência de 80%, sendo considerados como intensos em 41% dos casos. Os afrontamentos interferem com a qualidade de vida e contribuem para a deterioração da atividade sexual. A castração cirúrgica, a prescrição de análogos da GnRH e a quimioterapia são os principais fatores responsáveis pela instalação e gravidade dos afrontamentos. Como o aconselhamento e a intervenção psicológica podem não ser suficientes para debelar a sintomatologia vasomotora e geralmente é necessária a terapêutica farmacológica. Um dos fármacos recomendados é a venlafaxina que pode no entanto interferir com a resposta sexual.⁷⁵ A gabapentina, na dose de 900 mg, administrada três vezes por dia, também é considerada como uma medida terapêutica farmacológica de primeira linha. (, Daniela Stan) A paroxetina na dose de 10 a 20mg por dia pode ser também uma alternativa e nos casos de insucesso pode recorrer-se à fluoxetina, citalopran e à clonidina. Em doentes a efetuar tamoxifeno deve ter-se em atenção que a paroxetina, a fluoxetina e a sertalina inibem substancialmente a CYP 2D6 a enzima responsável pela conversão do tamoxifeno no seu metabolito activo. A venlafaxina, a desvenlafaxina, o citalopran, e o escitalopran parecem inibir a CYP 2D6 em menor grau e podem ser uma melhor escolha em doentes a efetuar tamoxifeno.

Daniela Stan , CRISTINAT

As indicações e a aplicação do bloqueio do gânglio estrelado para tratamento da sintomatologia vasomotora continuam a ser estudadas. (Haest et col. refere uma melhoria a nível dos afrontamentos e das perturbações do sono num estudo piloto que envolveu 34 doentes em que foi executada esta técnica. A técnica de bloqueio do gânglio estrelado utilizada por Haest et al.

consiste na instilação de levobupivacaina 0.25% a nível de C6 sob controlo radiológico após injeção de iopromida 300. Refere uma complicação correspondente a rouquidão no primeiro follow-up. É necessário prosseguir com estudos complementares que demonstrem o real benefício desta técnica que poderá ser uma solução para as doentes que têm uma sintomatologia incapacitante e que não beneficiar ou não tolera as outras modalidades terapêuticas.^{88,89}

Terapêutica não farmacológica

A intervenção psicológica revela-se particularmente importante no primeiro ano após o diagnóstico, visto que o impacto do cancro da mama a nível da qualidade de vida e da função sexual tem tendência a ser maior nessa fase.⁷³ As estratégias preconizadas neste âmbito integram o aconselhamento, a terapia cognitiva incluindo a terapia sexual e intervenções dirigidas a alvos específicos tais como alterações da imagem corporal, estratégias de *coping* e/ou intervenção baseada no *mindfulness*.^{84, 90}

Na revisão sistemática efetuada por Taylor et al. sobre a abordagem das disfunções sexuais após cancro da mama, as diversas medidas preconizadas são divididas em três tipos de intervenções. A intervenção médica inclui o tratamento dos afrontamentos e a prescrição de fármacos para minimizar a sintomatologia urogenital secundária à falência ovárica. O segundo tipo de intervenção baseia-se no incentivo ao exercício físico. As medidas descritas no âmbito psico-educacional englobam: o aconselhamento sexual, o treino de competências, a hipnose, a informação sobre aspetos relacionados com a saúde sexual e reprodutiva e a terapia sexual.⁹¹ As intervenções mais efetivas são as psico-educacionais em que o suporte do parceiro é considerado fundamental na adesão às medidas instituídas e no sucesso terapêutico, as terapias dirigidas ao casal e as que incluem a terapia sexual.⁹¹

Uma medida considerada igualmente eficaz é a minimização da deterioração da autoimagem pois, como foi verificado no estudo efetuado por Wendy et al. a autoimagem durante a fase precoce da doença pode ser preditora das repercussões do tratamento a longo prazo.⁷³

A evidência demonstra que as mulheres com melhor autoimagem corporal previamente ao diagnóstico de cancro da mama lidam melhor e têm melhores *scores* de satisfação sexual do que as mulheres com menores índices de autoimagem.⁷⁷

Conclui-se assim que a integração das modalidades terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas associadas à promoção da informação e aconselhamento, numa perspetiva de educação proactiva, constituem a forma mais adequada de minimizar o impacto negativo do cancro da mama na função sexual. (Figura 2)

O recurso às diferentes estratégias de atuação permite delinear o melhor plano terapêutico numa base individual. As medidas terapêuticas devem ser mantidas nas consultas de follow-up destas mulheres uma vez que as disfunções sexuais podem perdurar por um tempo indeterminado após o diagnóstico oncológico.⁶⁴

DISCUSSÃO

Com a melhoria dos resultados terapêuticos assiste-se a um aumento de sobreviventes de cancro da mama em idade reprodutiva, estimando-se que 13% dos cancros da mama ocorrem em mulheres com menos de 45 anos. A terapêutica antineoplásica que tem contribuído para o aumento das taxas de sobrevivência livre de doença e de sobrevivência global está associada a FOP e a compromisso da fertilidade.⁹ Os principais fatores implicados na toxicidade ovárica são o tipo de fármaco utilizado, sendo o mais tóxico a ciclofosfamida, a dose e a idade da doente. Os exames complementares de diagnóstico preconizados para a avaliação da função ovárica incluem a contagem de folículos antrais, o doseamento da FSH, do estradiol e da AMH. Devem ser realizados previamente à administração de quimioterapia e posteriormente ao tratamento do cancro da mama. A AMH constitui atualmente um marcador promissor e fiável da reserva ovárica⁹, verificando-se uma boa correlação entre os valores basais prévios ao tratamento do cancro e o risco de amenorreia induzida pela quimioterapia. (Anderson). Salienta-se que a amenorreia associada à quimioterapia é um marcador inadequado da fertilidade, uma vez que mesmo as mulheres que reassumem os ciclos menstruais, após quimioterapia, podem ter compromisso da fertilidade. No que diz respeito à AMH é pois necessário que se prossiga a investigação no sentido de se avaliar o seu papel preditivo em relação à infertilidade induzida pela quimioterapia.⁹ A avaliação da reserva ovárica previamente à quimioterapia é fundamental no aconselhamento da doente em relação à fertilidade visto que pode influenciar o impacto da terapêutica citotóxica na capacidade reprodutiva futura, bem como no sucesso das técnicas de preservação da fertilidade.⁶ Estas técnicas permitem reduzir o efeito gonadotóxico da terapêutica antineoplásica e devem ser propostas a todas as mulheres em idade reprodutiva com diagnóstico de cancro da mama.⁶ Persistem algumas controvérsias quanto às indicações e estratégias de preservação da fertilidade de eleição. A escolha depende essencialmente do tipo

de terapêutica citotóxica utilizada, do prazo estabelecido para o início do tratamento, da idade da doente e existência de parceiro.⁹

A criopreservação de embriões e a criopreservação de ovócitos são consideradas atualmente como técnicas standard. A criopreservação de embriões está associada a melhores resultados apresentando uma taxa de gravidez por transferência de 27% a 35%, estando as taxas mais elevadas associadas a utilização das técnicas em mulheres mais jovens com idade até aos 35 anos.^{9,36} No entanto é necessária a existência de parceiro e pode gerar constrangimentos relacionados com o futuro dos embriões.² Esta questão não se coloca relativamente à criopreservação de ovócitos. A outra vantagem da criopreservação de ovócitos é o facto de poder ser efetuada nas doentes sem parceiro.

A criopreservação de embriões e a criopreservação de ovócitos implicam a necessidade de estimulação ovárica e podem demorar cerca de duas semanas, o que pode resultar num atraso no início da quimioterapia constituindo uma das principais desvantagens destes procedimentos. Só as doentes que não necessitem de iniciar de imediato à quimioterapia é que são candidatas a estes procedimentos. Para as mulheres que não podem atrasar o início da quimioterapia a criopreservação de tecido ovárico é uma opção. Trata-se de um procedimento promissor, contudo ainda experimental, que pode preservar não só a fertilidade como também a função ovárica. A restauração da função ovárica é expectável 3 a 6 meses após reimplantação do tecido ovárico.³⁶ Estão atualmente reportados trinta nascimentos resultantes desta técnica. Prevalece alguma apreensão relativamente ao potencial risco de transferência inadvertida de células neoplásicas com o tecido ovárico.

A eficácia de algumas estratégias, nomeadamente a administração de análogos Gn-RH, não está ainda esclarecida. De facto a terapêutica com análogos da *gonadotrophin releasing hormone* (Gn-RH) pode estar associada a um efeito benéfico, mas as suas indicações mantêm-

se controversas. A potencial preservação da função ovárica, a fácil acessibilidade a esta terapêutica e o facto de este procedimento não ser invasivo são considerados como vantagens.³ No entanto existem poucos dados relativamente à sua eficácia a longo prazo sendo considerada como uma estratégia experimental.³² A investigação prossegue no sentido de se desenvolverem estratégias que possam evitar a falência prematura da função ovárica. Estudos preliminares são encorajadores e a coadministração do imunomodulador AS101 (considerado como um agente protector do ovário) associado à ciclofosfamida parece reduzir a perda dos folículos, mas é necessário que se prossigam as investigações nesta matéria.⁹

É consensual que a informação relativa à preservação da fertilidade deva fazer parte da abordagem inicial da mulher jovem logo após o diagnóstico de cancro da mama. O desenvolvimento de materiais educativos de apoio para promover a comunicação entre a doente e o médico relativamente a estas questões, permite melhorar a qualidade de atendimento.⁵⁰ A informação deverá ser clara e objetiva para que as opções de tratamento sejam feitas de forma esclarecida.

A planificação de uma gravidez após cancro da mama acarreta uma série de preocupações que incluem o compromisso da fertilidade pós-quimioterapia, a possibilidade de teratogenicidade e de complicações obstétricas, bem como o risco de recidiva do cancro da mama. Dalberg et al. referem um aumento de malformações, nomeadamente cardíacas, nefrológicas e esqueléticas. A taxa de aborto registada nas mulheres com antecedentes de cancro da mama é mais elevada do que na população em geral variando entre 20 a 44%.⁶ Apesar de aparentemente não existirem efeitos deletérios da gravidez sobre a doença neoplásica, aconselha-se a avaliação laboratorial e imagiológica da mulher previamente à gravidez e a sua vigilância o mais precoce possível, com acompanhamento multidisciplinar.¹⁰ A evidência não revela um impacto negativo da gravidez em relação à sobrevivência. O intervalo de tempo entre o final do tratamento

antineoplásico e a gravidez não está definido. Contudo é recomendável evitar a gravidez nos dois anos subsequentes ao diagnóstico de cancro nos casos de elevado risco de recidiva. Em relação ao aleitamento materno considera-se que é seguro para as crianças e não afecta o prognóstico do cancro.

A auto-imagem e a função sexual são dois domínios particularmente sensíveis aos efeitos do tratamento cirúrgico do cancro da mama e da quimioterapia. O início abrupto dos sintomas da menopausa, decorrentes e hormonoterapia, estão associados a diminuição da autoestima e dificuldade em manter as relações interpessoais, estando também implicados na génese das disfunções sexuais. A integração das modalidades terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas associadas à promoção da informação adequada e à renegociação da vivência sexual do casal, constituem a forma mais adequada de minimizar o impacto negativo do cancro da mama na função sexual.^{41,70,81} Os fármacos preconizados para o tratamento das disfunções sexuais e da sintomatologia vasomotora devem ser eficazes, seguros e não interferir na terapêutica e evolução da doença. A promoção de um suporte múltiplo com envolvimento do ginecologista, psicólogo e sexologista revela-se essencial para o sucesso do tratamento das disfunções sexuais que ocorrem nas mulheres com antecedentes de cancro da mama.

CONCLUSÕES

Na mulher em idade fértil a abordagem do cancro da mama tem implicações específicas relacionadas com o risco de falência ovárica prematura e com a saúde reprodutiva. A avaliação da reserva ovárica é fundamental nestas mulheres para que se possa estabelecer o prognóstico em relação ao potencial reprodutivo. A AMH constitui o melhor marcador da reserva ovárica embora seja necessário que os estudos prossigam no sentido de se avaliar o seu papel preditivo em relação à infertilidade induzida pela quimioterapia.

No domínio da oncofertilidade a informação exhaustiva da doente e o consentimento esclarecido permitem maximizar os benefícios das técnicas de preservação da fertilidade preconizadas. As decisões relativamente às estratégias de preservação da fertilidade previamente ao tratamento citotóxico, devem ser tomadas tendo em consideração o plano terapêutico antineoplásico definido pelo oncologista, a existência de parceiro e a vontade expressa da doente. Os problemas psicológicos associados ao compromisso da fertilidade, nomeadamente ansiedade e depressão e a complexidade inerente à tomada de decisão sobre a preservação da fertilidade, num contexto de doença neoplásica maligna, legitimam a necessidade da intervenção psicológica na consulta de preservação da fertilidade.

O *follow-up* a longo prazo das mulheres submetidas às estratégias de preservação da fertilidade e a investigação científica neste domínio permitirão otimizar a sua eficácia e segurança. Os dados existentes sobre a gravidez e o aleitamento materno são tranquilizadores, não estando associados a aumento do risco de recidiva do cancro da mama.

O prosseguimento da investigação e a realização de estudos alargados, multicêntricos, randomizados e controlados, com o propósito de clarificar as condutas a adotar relativamente à

preservação da fertilidade, programação da gravidez, diagnóstico e tratamento das disfunções sexuais e o aconselhamento contraceptivo são premissas essenciais para a melhoria da qualidade de vida e da saúde reprodutiva das mulheres com antecedentes de cancro da mama.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar à Professora Doutora Ana Teresa Almeida Santos agradeço o importante apoio, o rigor científico, a exigência no desempenho e a disponibilidade demonstrada para esclarecer as questões e dúvidas que surgiram durante a execução deste trabalho.

À Doutora Mariana Costa Brandão de Moura Ramos agradeço o precioso contributo nas orientações dadas e o empenho com que sempre me acompanhou.

BIBLIOGRAFIA:

1. Kedde H, Wiel HBM, Schultz W, Wijsen C. Sexual dysfunction in young women with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2013; 21:271-280.
2. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Human Reproduction Update*. 2009; 15 (3): 323-339.
3. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, Sini V, et al. Chemotherapy –induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014; 89:27-42.
4. Dizon DS. Quality of life after breast cancer: survivorship and sexuality. *The Breast Journal*. 2009; 15 (5) 500-504.
5. Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. *Maturitas*. 2012; 73:191-196.
6. Lambertini M, Anserini P, Levaggi A, Poggio F, Mastro LD. Fertility counselling of young breast cancer patients. *J Thorac Dis*. 2013; 5(S1):568-580.
7. Axelrod D, Smith J, Kornreich D, Grinstead E. Breast Cancer in Young Women. *Jam Coll Surg*. 2008; 206 (6)
8. Patridge Ann H, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *The Breast*. 2014; 23:209-220.
9. Tomasi-Cont NJ, Lambertini M, Hulsboch S, et al. Strategies for fertility preservation in young early cancer patients. *The Breast*. 2014: 1-8.
10. Margulies AL, Berveiller P, Mir O, et al. Grossesse après cancer du sein: mise à jour des connaissances en 2012. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2012; 41:418-426.
11. Jones Al. Fertility and pregnancy after breast cancer. *The Breast*. 15(52):541-546.
12. Partridge A H, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *The Breast*. 2007; 16:S175-S181.

13. Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide followed by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009; 113:315-20.
14. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of Chemotherapy – Induced, Long-Term Amenorrhea in Patients with Breast Carcinoma Age 40 Years and Younger after Adjuvant Anthracycline and a Taxane. *Cancer*. 2012; 104. (8):1775-1579 241-254.
15. Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, Delagoge S, Rouzier R, Uzan S, Pregnancy after breast cancer, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol*. 2010; e47-55.
16. Han HS, Ro J, Lee KS, Nam BH, Seo JA, Lee DH, et al. Analysis of chemotherapy – induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Tret*. 2009: 115:335-42.
17. Okami Y, Ito Y J, Watanabe C, Lijima K, Iwase T, Tokudome N, Lee KS, et al. Incidence of chemotherapy – induced amenorrhea in premenopausal patients, with breast cancer following antracycline and taxane. *Breast Cancer Res Tret*. 2009: 115:335-42.
18. Minton SE, Munster PN, Chemotherapy- induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control*. 2002; 9:466-72.
19. Ben-Aharon I, Meizner I, Granot T, et al. Chemotherapy-induced ovarian failure as a prototype for acute vascular toxicity. *Oncologist*. 2012;17:1386–93.
20. Su HI, Sammel MD, Veldersb L, Hornb M, Stankiewicz C et al. Association of cyclophosphamide drug metabolizing enzyme polymorphisms and chemotherapy related ovarian failure in breast cancer survivors. *Fertil Steril*. 2010 July ; 94(2): 645–654.
21. Litton JK, Breast Cancer and Fertlity. *Current Treatment Options in Oncology*. 2012; 13:137-145.
22. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Brower JF. Breasy Cancer in Younger women: reproductive and late health effects of treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2003:21:4184-93.

23. Jung M, Shin HJ, Rha SY, et al. The Clinical Outcome of Chemotherapy-Induced Amenorrhea in Premenopausal Young Patients with Breast Cancer with Long-Term Follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:3559-3268.
24. Hulvat MC, Jeruss JS. Fertility preservation options for young women with breast cancer. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2011; 23:1-9.
25. Rosendahl M, Andersen CY, La Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertility and Sterility*. 2010; 94:156–66.
26. Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Human Reproduction*. 2006; 21:2583–92.
27. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TM, Cameron DA. Pre-treatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2013; 49: 3404-3411.
28. Haba-Rodríguez J, Calderay M. Impact of breast cancer treatment on fertility. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123:59-63.
29. Chai J, Howie F, Cameron DA, Anderson RA. A highly-sensitive anti-Müllerian hormone assays improves analysis of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2014; 50: 2367-2374.
30. Peate M, Meiser B, Hickey M, Friedlander M. The fertility-related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 116:215-223.
31. Pagani O, Azim H, Pregnancy after breast cancer: Myths and Facts. *Breast Care*. 2012; 7: 210-214.
32. Loren AW, Mangu P B, Beck LN, Brennan L, Magdalinski A J, et al. Fertility Preservation in Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013; 31.
33. Anchan RM, Ginsburg ES. Fertility concerns and preservation in younger women with breast cancer. *Clinical Reviews in Oncology/ Hematology*. 2010; 74:175-192.

34. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Alcar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4347-4353.
35. Azim AA, Constantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2630-2635.
36. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; (12):735-49.
37. Oktay K. Evidence for limiting ovarian tissue harvesting for the purpose of transplantation to women younger than 40 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1907-8.
38. Westphal LM, Massie JAM. Oncofertility Medical Practice: Clinical Issues and Implementation; Chapter 4: Embryo and Oocyte Banking. C. Gracia and T.K. Woodruff (eds.). Springer 2012. Acessível em http://oncofertility.northwestern.edu/sites/default/files/uploadedfilecontent/embryo_and_oocyte_banking_-_lynn_m._westphal_and_jamie_a.m._massie.pdf
39. Cristina Silva & Teresa Almeida Santos. “*Preservação da Fertilidade em Doentes Oncológicos*”; 2012. Monografia realizada no âmbito do Doutoramento em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.
40. Wong M, O’Neil S, Walsh G & Smith E. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. *Annals of Oncology*. 2013; 24:133-138.
41. Yang B, Shi W, Yang J, Zhao H, Li X et al. **Concurrent** treatment with gonadotropin - releasing hormones agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Edinb Scotl*. 2013;22(2):150-7.
42. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*. 2011; 306:269–76.

43. Leonard RC, Adamson D, Anderson R, et al. The OPTION trial of adjuvant ovarian protection by goserelin in adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28:89s [Suppl.15; abstr 590].
44. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al. Effect of luteinizing hormone–releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:2334–41.
45. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:533–8.
46. Halle CF Moore, Joseph M Unger, Kelly-Anne Phillips, Frances M Boyle, Erika Hitre, David James Porter, et al. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA505).
47. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of Early Referral to Fertility Preservation in Young Women With Breast Cancer . *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28:4683-4686.
48. Gardino SL, Jeruss JS, Woodruff . Using decision trees to enhance interdisciplinary team work: the case of oncofertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010; 27:227-231.
49. Kimberley AH, Nadler T, Mandel R, Burlein-Hall S, Librach C, et al. Experience of Young Women Diagnsed With Breast Cancer Who Undergo Fertility Preservation Consultation. *Clinical Breast Cancer*. 2012; 12:127-32.
50. Gorman JR, Malcarne VL, Roesch SC, et al. Depressive Symptoms among Young Breast Cancer Survivors: The Importance of Reproductive Concers. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123(2):477-485.

51. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, et al. Effect of Pregnancy on Overall Survival After the Diagnosis of Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19:1671-1675.
52. Azim AH, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *European Journal of Cancer*. 2011; 47:74-83.
53. Azim AH, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31 (1):73-79.
54. Zervoudis S, Iatrakis G, Navrozoglou I. Reproduction after Breast Cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010; Feb;24(1):81-6.
55. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Norgard B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2006; 94: 142-6.
56. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L, Birth Outcome in Women with Previously Treated Breast Cancer – A Population – Based Cohort Study from Sweden. *PloS Med*. 2006; 3(9)e336.
57. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Fertility and Menopausal Outcomes in Young Breast Cancer Survivors. *Clinical Breast Cancer*. 2008; 8(1):65-69.
58. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, Wilson LD, Lund MW, Higgins SA. Effects of breast conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J*. 2005;11:339-403.
59. Azim HA, Bellettini G, Gelber S, et al. Breast-feeding after breast cancer: if you wish, madam. *Breast Cancer Res Trat*. 2009; 114: 7-12.
60. Azim HA, Bellettini G, Liptrott SJ, et al. Breastfeeding in breast cancer survivors: Pattern, behaviour and effect on breast cancer outcome. *The Breast*. 2010; 19: 527-531.

61. Sachini V, Pinotti JA, Barros ACSD; Luini A, Pluchinotta A, et al. Nipple –sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction oncologic or technical problem?. J Am Coll Surg. 2006; 203:704-714.
62. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Management of Gynecologic Issues in Women With Breast Cancer. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. 2012; 126:666-682.
63. Basson R, The Female Sexual Response: A Different Model. Journal of Sex & Marital Therapy. 2000; 26:51-65.
64. Jankowska M. Sexual functioning in young women in the context of breast cancer treatment. Reports of practical oncology and radiotherapy. 2013; 18:193-200.
65. American psychiatric Association (2000)9 Diagnosis and **stastical** manual of mental disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington DC.
66. Emilee G, Ussher JM, Perz J. Sexuality after breast cancer: a review. Maturitas. 2011 Aug;66(4).
67. Melisko ME, Goldman M. Rugo HS. Amelioration of sexual adverse effects in the early breast cancer patient. J Cancer Surviv. 2010; 4:247-255.
68. Brockel JA, Thors CL, Jacobsen PB, Small M, Cox CE. Sexual functioning in long-term breast cancer survivors treated with adjuvant chemotherapy. 2002; 75:241-248.
69. Bober SL, Varela VS. Sexuality in adult cancer survivors: challenges and intervention. J Clin Oncol. 2012; 30 (30):3712-9.
70. Stan D, Loprinzi CL, Ruddy KJ. Breast Cancer Survivorship Issues. Hematol Oncol Clin North Am. 2013; 27 (4):805-ix.
71. Pumo V, Milone G, Iacono , Rametta S, et al. Psychological and sexual disorders in long-term breast survivors. Cancer Management an Research. 2012; 4:61-65.
72. Parker Parker PA ; Youssef A, Walker RN, et al. Short-Term and Long-Term Psychosocial Adjustment and Quality of Life in Women Undergoing Different Surgical Procedures for Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology. 2007; 14 (11):3078-3088.

73. Lam, WL Li, WY Li, Bonano GA, Mancini AD, Chan M, Or A, Fielding R. Trajectories of body image and sexuality during the first year following diagnosis of breast cancer and their relationship to 6 years psychosocial outcomes. *Breast Cancer Res Trat.* (2012) 131: 957-967.
74. Oudsen Oudsten, BLD, Heck GLV, Steeg AFW, Roukema JA, Vries J. Clinical factors are not the best predictors of quality of sexual life and sexual functioning in women with early stage breast cancer. *Psycho-Oncology.* 2010; 19: 646-656.
75. Fobair P, Stewart SL, Chang S, et al. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psycho-oncology.* 2006;15:579-594.
76. Markopoulos C, Tsaroucha Ak, Kouskos E, et al. Impact of Breast Cancer Surgery on Self-esteem and Sexual Life of Female Patients. *The Journal of International Medical Research.* 2009; 37: 182-188.
77. Pinto AC. Sexuality and breast cancer: prime time for young patients. *J Thorac Dis.* 2013; 5(S1):581-586.
78. Mock K, Juraskova I, Friedlander. The impact of aromatase inhibitors on sexual functioning; Current knowledge and future research directions. *The Breast.* 2008; 17:436-440.
79. Kendall A, Dowsett M, Folkard E.&Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Anal. Oncol.* 2006; 17:584-587.
80. Moegle M, Buchholz S, Seitz S, et al. Vaginal Estrogen Therapy for Patients with Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013; 73:1017-1022.
81. Carter J, Golfrank D, Schover LR. Simple Strategies for Vaginal Health Promotion in Cancer Survivors. *J Sex Med.* 2011; 8:549-559.
82. Trinkaus M, Chin S, Wolfman W, et al. Should Urogenital Atrophy in Breast Cancer Survivors Be Treated with Topical Estrogens? *The Oncologist.* 2008; 13:222-231.

83. Ekin M, Y Levent, Savan K. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 283:539-443.
84. Kirkman M, Winship I, Stern C, Neil S, Mann GB & Fisher JRW. Women's reflections on fertility and motherhood after breast cancer and its treatment. *European Journal of Cancer Care*. 2013.
85. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-estrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: A randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas*. 2014; 78:91-98.
86. Pruthi S, Simon JA, Early AP. Current Overview of the Management of Urogenital Atrophy in Women with Breast Cancer. *The Breast Journal*. 2011; 1-6.
87. Witherby S, Johnson J, Demers L. Topical Testosterone for Breast Cancer Patients with Vaginal Atrophy Related to Aromatase Inhibitors: A Phase I/II Study. 2011; 16:424-431.
88. Haest K, Kumar B, Calster BV, Leunen k, Smeets A, Amant F, et al. Stellate ganglion block for management of hot flashes and sleep disturbances in breast cancer survivors: an uncontrolled experimental study with 24 weeks of follow-up. *Annals of oncology*. 23: 1449-1454
89. Boutet G. Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein. *Gynecologie Obstétrique&Fertilité*. 2012; 40: 241-254.
90. Lengacher CA, Mallard VJ, Moscoso MS. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for survivors of breast cancer. *Psycho-oncology*. 2009; 18:1261-1277.
91. Taylor S, Harley C, Ziegler L, Brown J, Velikova G. Interventions for sexual problems following treatment for breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 130:711-72.